

**Nebenwirkungen
bei der Therapie mit Prostaglandin E₁
bei Neugeborenen
mit angeborenen Herzfehlern**

Angela Elise Christine Olze

1984

Aus der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
im Kindesalter am Deutschen Herzzentrum München

Direktor : Professor Dr. K. Bühlmeyer

NEBENWIRKUNGEN BEI DER THERAPIE MIT

PROSTAGLANDIN E_1

BEI NEUGEBORENEN MIT ANGEBORENEN HERZFEHLERN

Klinische Ergebnisse

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Angela Elise Christine Olze

aus München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. J.G. Schöber

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 14.11.85

In Dankbarkeit meinen Eltern
und meinem Lehrer Prof. Schöber
gewidmet .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 - 1.1. Prostaglandine
 - 1.2. Nebenwirkungen von Pharmaka

2. Methoden
 - 2.1. Meßverfahren
 - 2.2. Statistische Auswertung

3. Patienten

4. Ergebnisse
 - 4.1. Tachykardie / Bradykardie
 - 4.2. Tachypnoe / Bradypnoe
 - 4.3. Hypertension / Hypotension
 - 4.4. Beeinflussung des ZNS
 - 4.4.1. Fieber
 - 4.4.2. Apnoeische Anfälle
 - 4.4.3. Krampfanfälle, Zitterigkeit, Hirnblutungen u.a.
 - 4.5. Wirkung auf Gefäßwände
 - 4.5.1. Flush und Ödeme
 - 4.5.2. Schäden an den Lungengefäßen
 - 4.5.3. Schädigung des Ductus arteriosus
 - 4.5.4. Schäden an den Hirngefäßen
 - 4.5.5. Koronarverkalkungen
 - 4.6. Hyperostosen
 - 4.7. Einfluß auf das Gerinnungssystem
 - 4.8. Selten aufgetretene Nebenwirkungen
 - 4.9. Nebenwirkungen bei hoher Dosis
 - 4.10. Langzeitinfusion mit PGE₁
 - 4.11. Nebenwirkungen und Gewicht
 - 4.12. Nebenwirkungen und Diagnose
 - 4.13. Nebenwirkungen und Alter
 - 4.14. Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen
 - 4.15. Mortalität

5. Diskussion
 - 5.1. Tachykardie / Bradykardie
 - 5.2. Tachypnoe - Bradypnoe
 - 5.3. Hypertension - Hypotension
 - 5.4. ZNS-Wirkungen
 - 5.5. Schädigung der Gefäßwände
 - 5.6. Wirkung auf den Knochenstoffwechsel
 - 5.7. Wirkung auf das Gerinnungssystem
 - 5.8. Selten aufgetretene Nebenwirkungen
 - 5.9. Dosisabhängigkeit
 - 5.10. Diagnoseabhängigkeit
 - 5.11. Abhängigkeit vom Infusionsort
 - 5.12. Alter und Gewicht
 - 5.13. Langzeitinfusion
 - 5.14. Mortalität
6. Zusammenfassung
7. Abkürzungen
8. Tabellen
9. Literaturverzeichnis
10. Lebenslauf

1. Einleitung

Eines von tausend Lebendgeborenen weist einen schweren Herzfehler auf, der klinisch meist schon in den ersten Lebenstagen offensichtlich wird.

Durch verbesserte kardiochirurgische und kinderardiologische Behandlungsmöglichkeiten konnte die Prognose dieser Kinder in den letzten 20 Jahren entscheidend verbessert werden.

Im Fetalkreislauf verbindet der Ductus arteriosus Botalli als weites Gefäß die Arteria pulmonalis mit der Aorta descendens. Zusammen mit dem Foramen ovale wird dadurch eine Parallelschaltung der beiden Herzhälften unter Umgehung des Lungenkreislaufes gewährleistet. Durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur schließt sich der Ductus normalerweise in den ersten 24 Stunden nach der Geburt zunächst funktionell, um dann in ein bis drei Monaten durch Intimaproliferation endgültig zu obliterieren; bestehen bleibt das Ligamentum arteriosum. Bei einigen Kindern dauert der Ductusverschluß Monate bis Jahre, oder er schließt sich von selbst gar nicht. Nach dem Ventrikelseptumdefekt ist der Ductus arteriosus persistens der häufigste kongenitale Herzfehler.

Bei einigen komplexen Herzmißbildungen ist ein Überleben nur bei offenem Ductus arteriosus Botalli möglich; schließt sich z.B. bei der Pulmonalklappenatresie der Ductus, so sistiert die Lungendurchblutung und das Kind verstirbt an schwerster Hypoxie.

Seit 1975 wird PGE zur Therapie Ductus abhängiger Vitien benutzt, da es den Ductus arteriosus Botalli offenhält und so die Überlebenschancen dieser Kinder erhöht. Sie können unter der PGE-Therapie einer Herz- und Gefäßoperation zugeführt werden. Allerdings treten unter der PGE-Therapie auch zahlreiche unerwünschte Wirkungen auf.

Diese Arbeit zeigt und diskutiert häufige und seltene Nebenerscheinungen, die unter der Therapie mit PGE₁ bei 145 Neugeborenen und Säuglingen aufgetreten sind.

1.1. Prostaglandine

Bereits 1930 fanden KURZROK und LIEB heraus, daß frische menschliche Samenflüssigkeit zu Uteruskontraktionen führt, dachten aber an eine Wirkung des Acetylcholins. In den 30er Jahren fand VON EULER, daß ein fettlöslicher Extrakt aus tierischen Prostatadrüsen glatte Muskulatur zu Kontraktionen anregt und im Tierversuch zum Blutdruckabfall führt. Er wählte der Namen "Prostaglandine".

Unabhängig davon erforschte auch GOLDBLATT (1935) die muskelstimulierende Wirkung der Samenflüssigkeit.

Erst in den frühen 60er Jahren erwachte das Interesse an den Prostaglandinen wieder, als es BERGSTRÖM und SJÖVALL (1957) gelang, die Struktur der Prostaglandine zu erforschen und in kristalliner reiner Form winzigste Mengen von PGE_1 und PGE_2 zu synthetisieren.

Auch war man sich darüber im klaren, daß man es mit einer ganzen Substanzgruppe zu tun hatte, die in allen möglichen biologischen Geweben vorkommt, wie z.B. Lunge, Blutgefäße, Gehirn, Niere, Gastrointestinaltrakt, Uterus, Iris und Nabelschnur ..

Seit den 70er Jahren wird eine intensive Prostaglandinforschung betrieben, mit einer unüberschaubaren Zahl von Publikationen, und es werden in den nächsten Jahren sicherlich noch neue therapeutische Anwendungsmöglichkeiten eröffnet.

Prostaglandine gehören zu den ungesättigten Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen. Das Grundgerüst ist die sogenannte "Prostansäure" bestehend aus einem Cyclopentanring und zwei aliphatischen Seitenketten. Man teilt sie von A bis I in Gruppen ein, wobei jede, je nach OH und Ketogruppe im Cyclopentanring, wieder drei Untergruppen (1,2,3), je nach Doppelbindungen in den Seitenketten hat. In der Pädiatrie finden zur Zeit nur PGE_1 und PGE_2 Anwendung.

(Vgl. Abb.1)

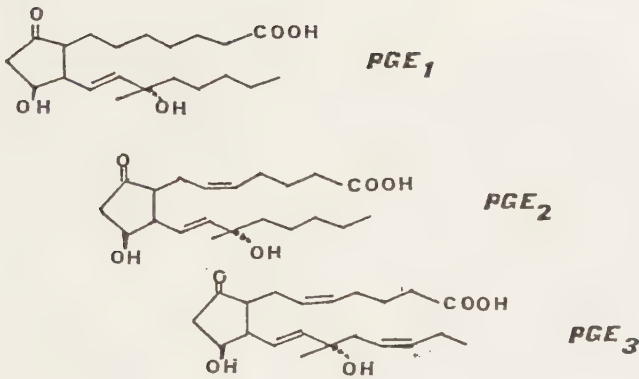


Abb. 1 PGE₁ - PGE₃

Jede Untergruppe ist ein Derivat einer anderen Fettsäure. Die meisten natürlich vorkommenden Prostaglandine stammen von der Arachidonsäure ab, sind also Gruppe 2 zugehörig. Arachidonsäure wiederum leitet sich von der Linolensäure ab, einer essentiellen Fettsäure (SAMUELSON 1972). Man kennt 14 natürlich vorkommende Prostaglandine, die in vivo aber erst bei Bedarf aus Arachidonsäure über eine Reihe von teilweise flüchtigen Zwischenverbindungen, katalysiert durch einen Enzymkomplex, freigesetzt werden.

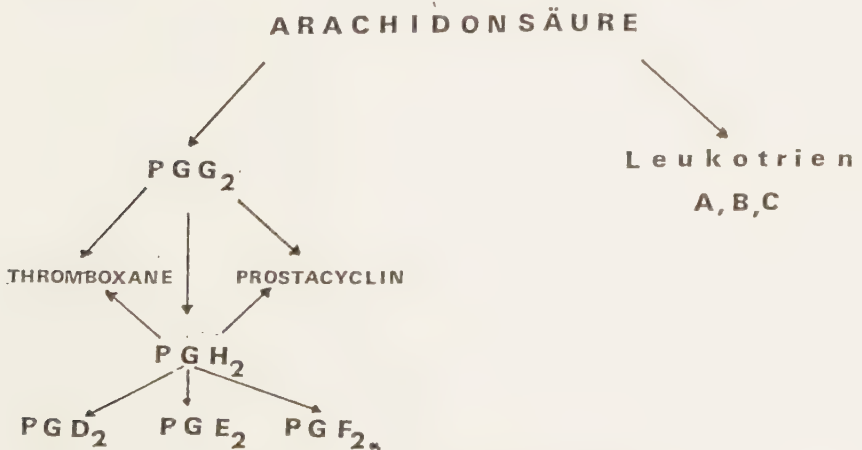


Abb. 2 Stammbaum der Arachidonsäureabkömmlinge

In einem einzelnen Gewebe werden Prostaglandine je nach Verfügbarkeit der Aufbaubsubstanzen, je nach exogener Stimulation wie z.B. Katecholaminspiegel, Traumen oder Sauerstoffmangel, synthetisiert, wobei unterschiedliche Prostaglandine antagonistische Wirkungen haben können, auch gleichzeitig eine PG-Verbindung in eine andere übergeführt werden kann.

PGE und PGF haben extrem kurze Plasmahalbwertszeiten und werden zu 95% in der Lunge schon bei der ersten Durchblutungsphase abgebaut (OLLEY et al. 1980), deshalb muß auch eine Dauerinfusion laufen, um ausreichende Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten. Die Wirkungsweise von PGE erfolgt über eine Erhöhung des Cyclo-AMP, woraus man schon die vielfältige Wirkung errahnen kann.

Einen kurzen und unvollständigen Überblick soll folgende Zusammenstellung vermitteln :

ORGANSYSTEM	PGE ₁	WIRKUNGEN
ZNS		Sedierung, Apnoe, Stupor, verm. Spontanaktivität, Temp. erhöh.
Uterus		Kontraktionen
Lungen		Bronchodilatation
Thrombozyten		Aggregationshemmung
Gefäße		Erhöh. der Permeab. Dilatation
autonomes NS		cholinerge Wirkung
Ductus Botalli		Dilatation
Zellteilung		DNA-Synthese u. Mitoseraten erhöht, Wundheilung gefördert.

Es sei auf die Zusammenstellungen der Wirkungsmöglichkeiten von BERGSTRÖM et.al. (1968) verwiesen.

1.2. Nebenwirkungen von Pharmaka

Nach KUSCHINSKY setzt sich ein Medikament, von dem behauptet wird, es zeige keine Nebenwirkungen, dem dringenden Verdacht aus, es zeige auch keine therapeutischen Hauptwirkungen.

Jedes wirksame Medikament zeigt demnach auch das Befinden des Patienten und dessen physiologische Funktionen beeinträchtigende Wirkungen, wobei man abwägen muß, ob die Therapiebedürftigkeit der Krankheit größer ist, als die Nachteile durch Nebenwirkungen. Oft werden Nebenwirkungen erst in der klinischen Erprobung apparent, da der Tierversuch subjektive Parameter, z.B. psychisches Befinden nicht berücksichtigt, und zu hohe Dosierungen Nebenwirkungen zeigen, die im Humanversuch nicht auftreten, während andere Nebenerscheinungen aufgrund der unterschiedlichen physiologischen Verhältnisse plötzlich relevant werden.

Oft ist es schwer zwischen durch die Grundkrankheit verursachten Symptomen und zwischen Nebenwirkungssymptomen des Medikaments zu differenzieren. So kann der oft sehr moribunde Zustand der Kinder mit schweren Vitien eine Nebenwirkung vortäuschen oder auch maskieren.

Gravierende Nebenwirkungen können sich auch erst bei Langzeittherapie zeigen, deswegen müssen auch Einzelbeobachtungen genau registriert werden.

Neben- wie Hauptwirkungen sind prinzipiell dosisabhängig, wobei eine Minimaldosis angestrebt werden soll, die curativ wirkt, Nebenwirkungen aber so klein wie möglich hält.

Normalerweise werden Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien erfaßt, wobei möglichst alle Störfaktoren, wie Interaktionen mit anderen Medikamenten vermieden werden sollen. Bei einem Notfallmedikament für Neugeborene, wie PGE_1 , ist dies natürlich nicht möglich, und so mußte, da die meisten Patienten mehrere Medikamente gleichzeitig bekamen, genau überlegt werden, durch welche Pharmaka außer PGE_1 eine beobachtete unerwünschte Wirkung noch verursacht sein könnte.

Die häufigsten Begleitmedikamente bei der Prostaglandin-Therapie waren Digitalis, Diuretika, Barbiturate, Katecholamine sowie Antibiotika. Die Nebenwirkungen dieser Medikamente sind hinreichend bekannt und wurden berücksichtigt. Die beste Zuordnung einer Nebenwirkung gelingt, wenn diese kurz nach Infusionsbeginn auftritt und nach Infusionsstop aufhört. So einfach verhält es sich jedoch nicht immer, da viele Nebenwirkungen nur flüchtig auftreten, wie z.B. Temperaturerhöhung oder Hautgefäßerweiterung, oder erst bei langer Infusionsdauer Bedeutung bekommen oder die Patienten unmittelbar nach Infusionsstop der Operation zugeführt werden, und der Verlauf deshalb nicht weiter verfolgt werden kann.

2. Methoden

2.1. Meßverfahren

Infusionsort

Bei den meisten Kindern wurde die Nabelvene katheterisiert und der Katheter bis in die Vena cava vorgeschoben, einem Teil der Patienten wurde über eine Nabelarterie ein Katheter bis in den Aortenbogen in die Nähe des Ductus arteriosus vorgeschoben.

26% der Kinder wurden über peripher venöse Zugänge infundiert. Infusionsort war dabei der Skalp, die Hand, die Ellenbeuge oder der Hals.

	Nabelvenen - u. zentralven. Katheter	Nabelarterien- katheter	peripher venöser Zugang
Anzahl	~		
der Patienten	67	41	37
in Prozent	46	28	26 %

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde über einen EKG-Monitor ("Sirecust Siemens") laufend gemessen, wobei in der Startphase halbstündliche später stündliche Aufzeichnungen in den Überwachungsbögen vorliegen.

Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde halbstündlich bis stündlich anhand der Atemexkursionen ausgezählt und notiert.

Blutdruck

Der Blutdruck wurde präoperativ mit der Riva-Rocci-Neugeborenen-Manschette gemessen, oder mit dem Doppler-Ultraschallprinzip (Arteriosonde Hoffmann-La Roche), aufgezeichnet wurde der systolische Wert. Bei 16 Kindern fand das mit der Technik der Oszillometrie arbeitende Gerät DINAMAP (Fa. Critikon) Anwendung. Postoperativ wurde

meist die blutige Druckmessung mittels Druckumformers (P 23 Gould-Statham) durchgeführt; bei den beiden letzteren Verfahren wurde auch der diastolische Wert gemessen.

Temperaturmessung

Durchschnittlich alle zwei Stunden wurde mit Quecksilber-Fieberthermometern rektal die Temperatur bestimmt.

Laborwerte

Die Werte für Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenzahl, Calciumwert und alkalische Phosphatase sowie anorganisches Phosphat wurden am Institut für klinische Chemie des Deutschen Herzzentrums bestimmt.

Alle anderen Beobachtungen wurden von den behandelnden Ärzten gemacht und in die Überwachungsbögen eingetragen.

2.2. Statistische Auswertung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie. Obwohl versucht wurde, unter konstanten Bedingungen zu arbeiten, haben doch eine Reihe von unsystematischen Einflüssen wie Alter, Schwere der Krankheit, Vollständigkeit der Patientenbögen u.s.w. Bedeutung und wirken sich nachteilig auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse aus. Auch ist es bei einem Notfallmedikament dieser Indikation nicht möglich eine unbehandelte Kontrollgruppe zum Vergleich heranzuziehen.

Alle Daten wurden den Überwachungsbögen und Patientenakten entnommen. Zur Auswertung stand der Rechner HP 9845 (Hewlett Packard) zur Verfügung.

Die statistische Auswertung umfaßt folgende Werte:

Mittelwert $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$ $x_1, x_2, \dots, x_n = \text{Beobachtungswerte}$

Standardabweichung $s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$

Varianz $s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$

Standardfehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

Das Signifikanzniveau wurde mit dem t-Test für unverbundene Stichproben geprüft (Mittenecker 1964). Dieser Test findet Anwendung, wenn von einem Merkmalsträger zwei Werte vorliegen. Von der Differenz der Werte vor und nach Einsatz des Medikaments werden oben genannte Größen berechnet. Die Prüfgröße wird wie folgt gebildet: $t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}} \sqrt{n}$

Die zugehörige Verteilung ist eine t-Verteilung mit $n-1$ sog. Freiheitsgraden.

3. Patienten

Im fetalen Kreislauf spielen die Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Offenhaltung des Ductus arteriosus. Diese relaxierende und dilatierende Wirkung konnten COCEANI et al. (1974) an Ductusstreifen von fetalen Lämmern nachweisen. PGE_1 und PGE_2 kommt hier annähernd die gleiche Wirkung zu, wobei PGE_2 in vivo die größere Bedeutung hat, weil dessen Vorstufe Arachidonsäure im Organismus leicht verfügbar ist.

STARLING et al. (1976) probierten die Wirkung der Prostaglandine an neugeborenen Schweinen aus und erhielten die gleichen Resultate.

Dann lag es nahe die Möglichkeit der iatrogenen Ductus-Offenhaltung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler anzuwenden, deren Überleben von einem weiten durchgängigen Ductus Botalli abhängt. Eine Reihe von Arbeiten zeigt die Resultate und Erfolge mit dem Einsatz von PGE_1 und PGE_2 bei Neugeborenen:

BARTEL (1978), DRISCOLL et al. (1979), FREED et al. (1981), GRAHAM et al. (1978a), HAWORTH (1980), HEYMANN et al. (1977, 1979, 1982), KELLNER (1982), LANG (1977, 1979), LEWIS (1978), MOCELLIN et al. (1978), NEUTZE et al. (1977), OLLEY et al. (1976, 1978 a), RUDOLPH et al. (1977), SCHÖBER et al. (1976, 1977, 1981), SCHUMACHER et al. (1978).

Welche Herzfehler stellen eine Indikation für PGE dar?

Prinzipiell alle Vitien, bei denen ein offener Ductus art. eine Erhöhung der Lungendurchblutung und damit eine Verbesserung des O_2 -Partialdrucks bewirken kann, die Kinder somit in stabilerem Zustand einer Operation zugeführt werden können. Bei Pulmonalatresie, kritischer Pulmonalstenose, bei Trikuspidalatresie, ausgeprägter Fallot'scher Tetralogie, bei Ebstein'scher Anomalie sowie bei einer Transposition der großen Gefäße mit Pulmonalstenose würde durch einen Ductusverschluß nach der Geburt eine zunehmende Lungenminderperfusion eintreten und damit zunehmende Hypoxie und Azidose die Neugeborenen lebensbedrohlich gefährden.

Ebenso bei Herzfehlern mit vermindertem Körperkreislauf, bei denen sich noch nicht ausreichend Kollateralen gebildet haben, wie z.B. präductaler Aortenisthmusstenose und unterbrochenem Aortenbogen. Ein Ductusverschluß würde hier zu einer kritischen Abnahme der Durchblutung der unteren Körperhälfte und zum Schockzustand durch Nierenversagen führen.

Insgesamt wurden 145 Patienten, 56 Mädchen und 89 Jungen von April 1976 bis Dezember 1982 in diese Arbeit einbezogen. Folgende Diagnosen wurden gestellt:

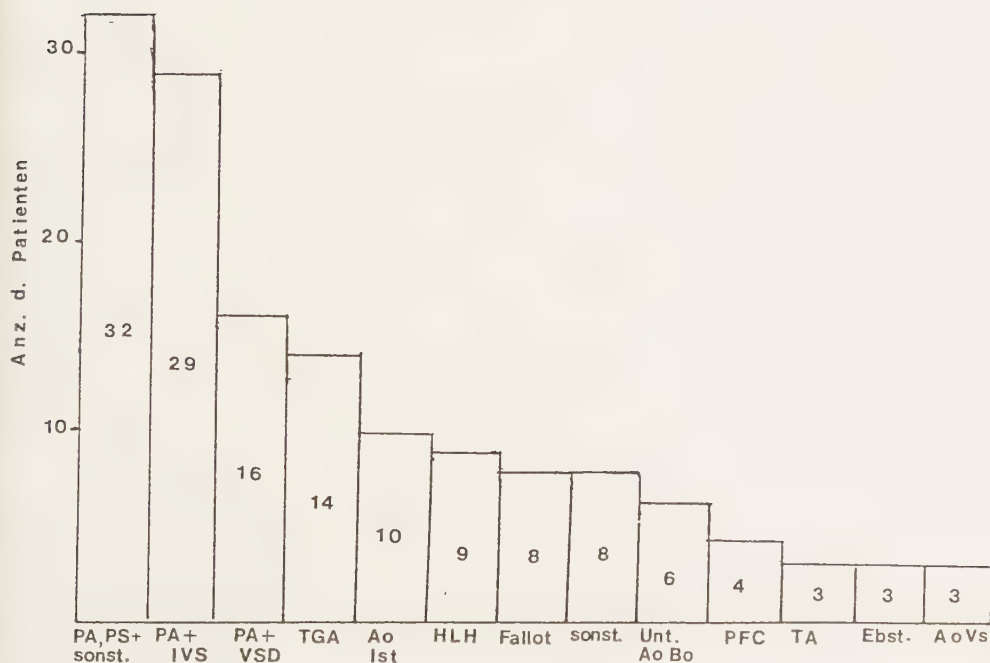


Abb. 3 Häufigkeits- Verteilung der einzelnen Diagnosen.

Die häufigste Indikation für den Einsatz von PGE₁ war die Pulmonalatresie, bzw. die hochgradige Pulmonalstenose, meist kombiniert mit anderen Herzmißbildungen:

PA + IVS	29 Patienten
PA + VSD	16 "
PA + SV	9 "
PA + TA	6 "
PA + TGA	5 "
PA + AV-Kanal	2 "
PS + IVS	2 "
PS + sonst.	8 "

	Davon lebend	Tod vor OP	Tod bei OP	Tod mehr als 1 Tag post OP
n =	40	10	7	20
% =	52	13	9	26

Bei sechs Kindern ist der weitere Verlauf nicht bekannt.
65 der Patienten wurden einer der folgenden Operationen zugeführt:

	n=
Brock'sche Sprengung	22
aortopulmonaler Prothesenshunt	19
Waterston Shunt	15
Blalock -Taussig- Anastomose	6
Kommissurotomie der Pulmonalklappe	2
rechtsventrikulärer Ausflußtrakt- patch	1

Die Brock'sche Sprengung ist eine intrakardiale Infundibulotomie, bzw. Valvulotomie bei gut ausgebildetem Pulmonalarterienstamm und rechtsventrikulärem Ausflußtrakt. Der aortopulmonale Prothesenshunt ist eine Kunststoffgefäßprothese (Goretex).

Bei der Waterston Anastomose wird die Aorta ascendens Seit-zu-Seit an die rechte Pulmonalarterie genäht, während die Blalock -Taussig- Anastomose eine End-zu-Seit Verbindung der Arteria subclavia an die Arteria pulmonalis ist.

Bei der Kommissurotomie wird eine Lösung der verklebten Klappen vorgenommen.

Vierzehn Kinder mit TGA erhielten PGE_1 , von ihnen überlebten elf, d.h. 78% und drei verstarben leider.

Operiert wurde hier:

Blalock- Taussig Anastomose	3 Patienten
Rashkind Ballon Atrioseptostomie	12 "
konservativ behandelt	2 "

Bei der Ballon - Atrioseptostomie nach RASHKIND (1966), die während der Herzkatheteruntersuchung palliativ vorgenommen wird, wird das Foramen ovale mittels eines Ballons eingerissen oder aufgeweitet.

Vorhofumlagerungen nach Senning und Mustard- Brom sind Korrekturoperationen und werden in der späteren Säuglingszeit vorgenommen (vgl. LANG et al. 1979).

Bei acht Kindern wurde eine Fallot'sche Tetralogie diagnostiziert, von denen drei verstarben und fünf überlebten.

Therapie:	Brock'sche Sprengung	2 Patienten
	Goretex Shunt	1 Patient
	Blalock- Taussig	1 "
	Kommissurotomie	1 "
	Ausflußtrakterweiterung	1 "
	Konservativ	2 Patienten

Vier Patienten litten am PFC (persistent fetal circulation) - Syndrom, dabei bleibt im kleinen Kreislauf post partum der Druck so hoch, daß Rechts-Links-Shunts auf Vorhof- und Ductusebene mit erheblicher Minderperfusion der Lunge auftreten (SCHÖBER et al. 1976 a). Bei der Therapie mit PGE_1 nutzt man dessen relaxierende und dilatierende Wirkung auf die Pulmonalgefäße. Dabei gibt es keine Operationsmöglichkeiten, zwei der Kinder verstarben während der konservativen Therapie an Hirnblutung und Sepsis. Drei Kinder hatten eine isolierte Trikuspidalatresie, von denen zwei leider nicht überlebten.

Drei Kinder zeigten das seltene Bild der Ebstein'schen Anomalie, bei der die Trikuspidalklappe im rechten Ventrikel spitzwärts verlagert ist und so ein Teil des Vorhofes aus Kammermyokard besteht und sich mit dem Ventrikel kontrahiert (KECK 1980). Alle drei wurden konservativ behandelt, zwei von ihnen verloren wir leider.

Patienten mit erniedrigtem Blutfluß im Körperkreislauf: Zehn Kinder mit präduktaler Aortenisthmusstenose bekamen Prostaglandin. Der rechte Ventrikel versorgt bei diesem schweren Krankheitsbild über die Pulmonalarterie und den Ductus Botalli die untere Körperhälfte mit venösem Blut, was zu meist sichtbarer Zyanose der unteren Extremität mit tastbaren Femoralispulsen führt. Erfahrungsberichte dazu liegen von Radford et al. (1976) vor.

Bei acht Kindern wurde eine Resektion der Stenose teilweise mit Ligatur des Ductus und Bändelung der Pulmonalarterie vorgenommen. Die Mortalität betrug bei diesem Krankheitsbild 50%.

Bei sechs Kindern mit unterbrochenem Aortenbogen erschien eine präoperative Stabilisierung mit PGE_1 sinnvoll. Leider konnte nur eines durch eine Resektion der Aortenenden und Anastomose sowie Ductusligatur operiert und am Leben erhalten werden. Fünf Patienten wurden konservativ behandelt, weil ihr moribunder Zustand keine Operation zuließ.

Auch bei hochgradigen Aortenklappenstenosen ist es sinnvoll den Ductus offenzuhalten, um über eine Blutversorgung durch die Pulmonalarterie einen besseren präoperativen Zustand zu erreichen. Zwei der drei Kinder wurden mit einer Kommissurotomie operativ versorgt; ein Kind verstarb präoperativ an Meningitis.

Neun Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom, wovon unter verschiedene Mißbildungen der Mitralklappe und Aortenklappe und des linken Ventrikels zusammengefaßt werden, bekamen PGE_1 infundiert, teils vor der endgültigen Diagnosestellung, teils um sie transportfähig zu erhalten, denn eine lebensrettende operative Therapie ist bis jetzt noch nicht möglich.

Bei acht weiteren Patienten wurde Prostaglandin nur kurze Zeit versuchsweise gegeben, um eine bessere Oxygenierung des Blutes zu erzielen:

Truncus arteriosus communis	2 Pat.
Obstruktion der Aorta asc.	
+gen. Thrombosen	1 Pat.
Atemnotsyndrom	5 Pat.

Alle diese Kinder kamen ad exitum.

Altersverteilung :

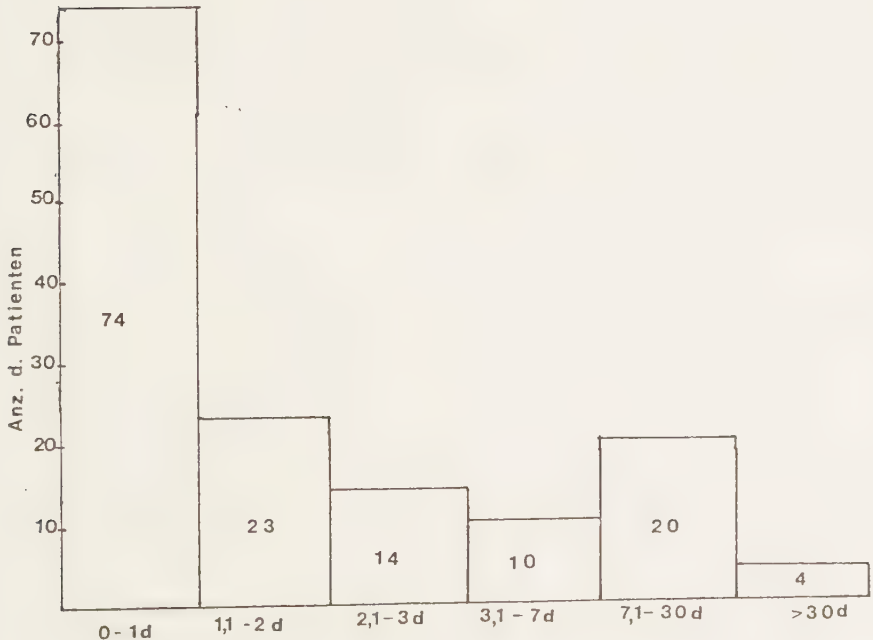


Abb. 4 Alter bei PGE_1 -Start.

Der Anwendung von PGE sind von Seiten des Alters her Grenzen gesetzt. Bei Frühgeborenen wird praktisch immer ein gutes Resultat erzielt, da 40-50% der Frühgeborenen unter 1500 Gramm einen persistierenden Ductus besitzen. (RUDOLPH et al. 1977, CLYMAN et al. 1980).

FREED et al. (1981) postulieren anhand einer multizentrischen Studie, daß PGE bei Kindern, die älter als vier Tage sind, mit Vorsicht anzuwenden sei und meist keine Wirkung mehr zeigt. Dennoch haben wir PGE₁ bei wesentlich älteren Kindern auch noch mit Erfolg eingesetzt, zum einen wenn es sich um einen Ductus arteriosus persistens, d.h. eine pathologische Ductusstruktur handelt, zum anderen, wenn, was nicht geklärt ist, möglicherweise der Ductus durch PGE₁ wiedereröffnet werden kann, und drittens, um den Effekt der Lungengefäßerweiterung auszunutzen.

Die ältesten unserer Patienten waren über neun, knapp neun und acht Monate alt, bei allen dreien zeigte PGE₁ den gewünschten Effekt- es lag ein persistierender Ductus vor, ohne den sie schon viel früher in hypoxische Zustände gekommen wären.

11% der behandelten Kinder waren Frühgeborene vor der 36. Schwangerschaftswoche, das jüngste kam in der 34. SSW zur Welt.

Gewichtsverteilung:

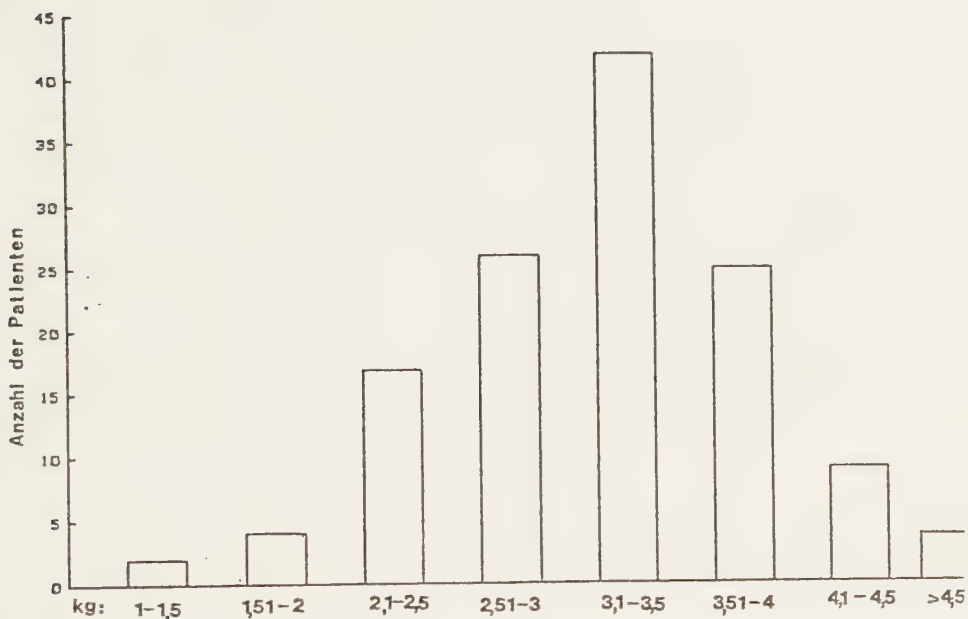


Abb. 5 Gewichtsverteilung bei PGE₁-Beginn

FREED et al. (1981) stellte eine mangelnde Antwortbereitschaft auf PGE bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von mehr als vier kg fest und führten dies möglicherweise auf einen Einfluß des Blutzuckergehaltes auf die PGE-Wirkung oder die Ductuswand zurück.

15% der Kinder hatten ein Gewicht bis 2500 Gramm bei Behandlungsbeginn, waren also als Früh- oder Mangelgeborene für Komplikationen äußerst gefährdet.

Infusionsdauer:

Es wurde prä- und postoperative Infusionsdauer zusammengezählt. Der mittlere Wert lag bei 50 Stunden, wobei zu bedenken ist, daß einige Kinder Langzeitinfusionen über mehrere Wochen erhalten haben.

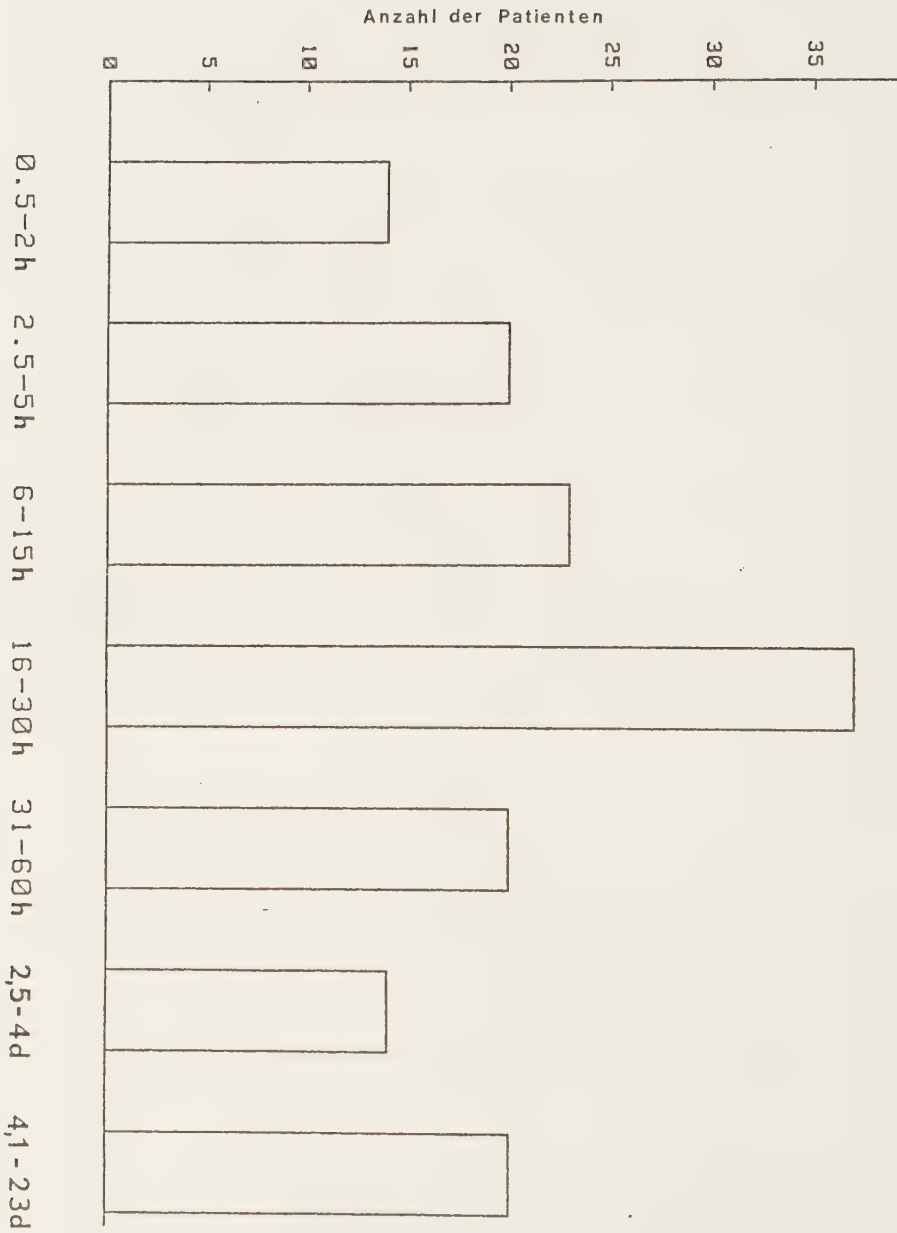


Abb. 6 Infusionsdauer PGE₁

4. Ergebnisse

4.1. Störung der Herzfrequenz - Tachykardie / Bradykardie

Es wurde jeweils der Mittelwert vor Behandlungsbeginn mit dem Mittelwert nach einer halben bis einer Stunde und einer Stunde bis vier Stunden und 20 Stunden bis 24 Stunden verglichen. Bei Kindern, die PGE_1 länger als zwei Tage erhalten hatten wurde noch einmal ein Mittelwert mit dem Ausgangswert verglichen.

Zwischen präoperativer und postoperativer Behandlung, die nur bei 17 d.h. 11% der Kinder nötig war wurde differenziert. Werte, die unter gleichzeitiger Katecholaminzufuhr gewonnen wurden, ebenso wie Werte, die unter Manipulation am Kind, z.B. Katheterwechsel, abgelesen wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Der Mittelwert betrug bei 134 Patienten 147 Schläge/min. Der Anstieg nach einer Stunde betrug im Mittel 16 Schläge mehr, d.h. 163/min.

Nach vier Stunden war noch einmal ein leichter Anstieg zu verzeichnen, der Mittelwert lag bei 167/min.

Bei 45 Kindern bewirkte PGE_1 keine Frequenzänderung. Bei neun Patienten war ein Frequenzabfall von durchschnittlich 37,5 Schlägen/min zu verzeichnen. Die beiden großen Diagnosegruppen, Kinder mit Links- oder Rechtsobstruktion, zeigten ein unterschiedliches Frequenzverhalten: eine Verlangsamung der Herzfrequenz war eher bei Kindern mit Linksobstruktion zu sehen, die Kinder mit Rechtsobstruktion reagierten zum größten Teil mit Frequenzanstieg (Vgl. Tabelle 1).

Der Herzfrequenzanstieg nach einer Stunde war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Abb. 7 zeigt den Verlauf der Herzfrequenz nach einer bis 24 Stunden zusammen mit der Dosisreduktion und dem Temperaturverlauf.

Die übliche Anfangsdosis beträgt $0,1 \mu\text{g/kg/min}$; nur in Einzelfällen wurde höher dosiert. Bei besserer Oxygenierung des Blutes wird dann innerhalb von Stunden auf bis zu $1/16$ der Anfangsdosis und noch geringer die Dosis vermindert.

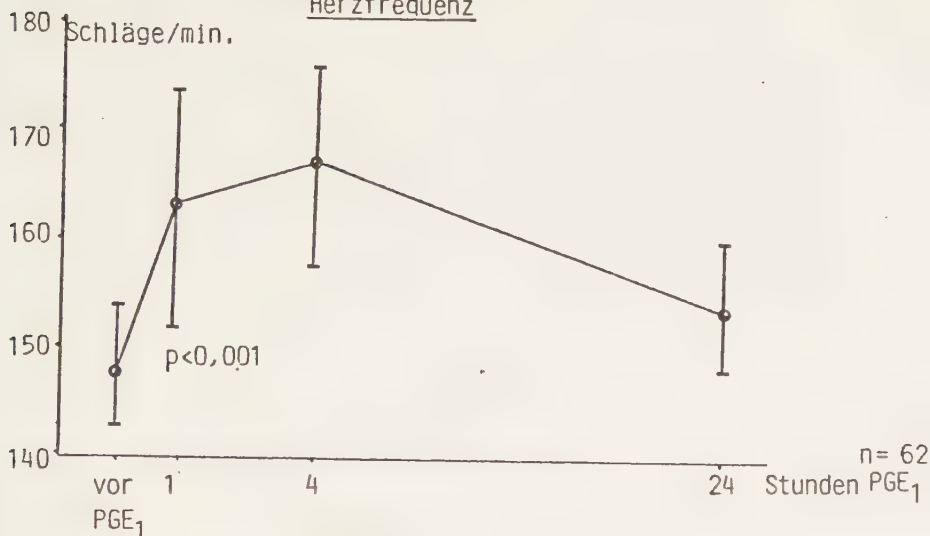
Tab. 1 :

Herzfrequenzänderung nach 1-4 Stunden PGE₁ Infusion

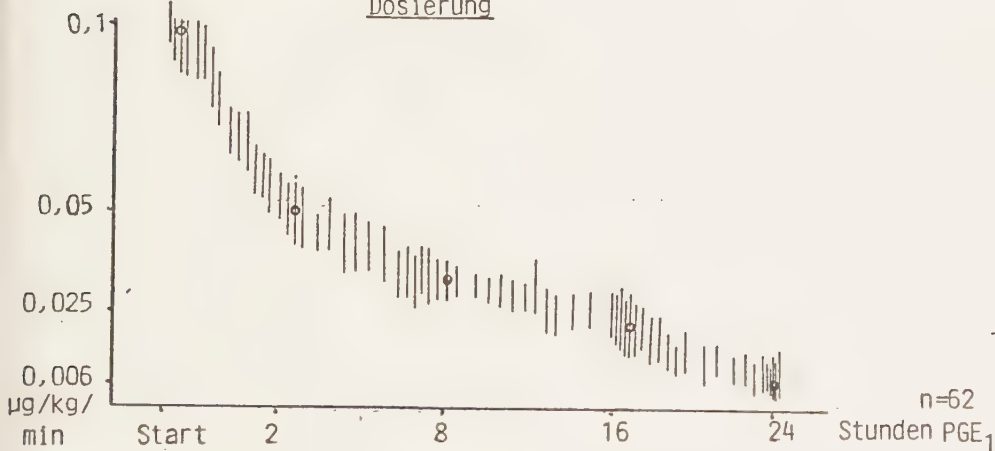
	Patienten mit Rechtsobstruktion in %	n = 88	n = 28	Patienten mit Linksobstruktion in %
ohne Veränderung	33		53	
Herzfrequenzabfall				
10 - 30 Schläge / min	2		14	
30 - 50 Schläge / min	2		7	
Herzfrequenzanstieg				
10 - 30 Schläge / min	35		17	
30 - 50 Schläge / min	25		9	
mehr als 50 Schläge / min	2		--	

Abb.7 Herzfrequenzverlauf, Dosierung und Temperaturverlauf.

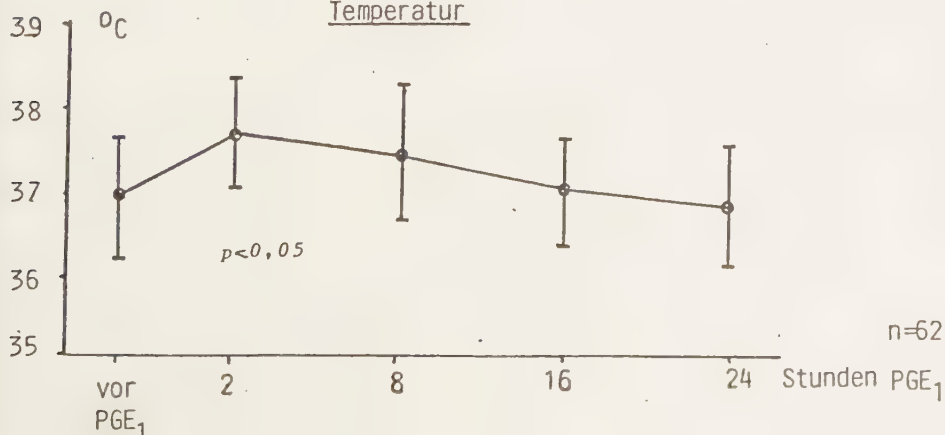
Herzfrequenz



Dosierung



Temperatur



Bei sieben Kindern blieb die Dosis auf Höhe der Anfangsdosis, bzw. konnte innerhalb von zehn Stunden nur halbiert werden. Grund dafür war die schlechte Oxygenierung des Blutes oder ein verzögerter Wirkungseintritt. Die Herzfrequenz blieb auch weiterhin hoch. Vgl. Abb. 8 u. 9

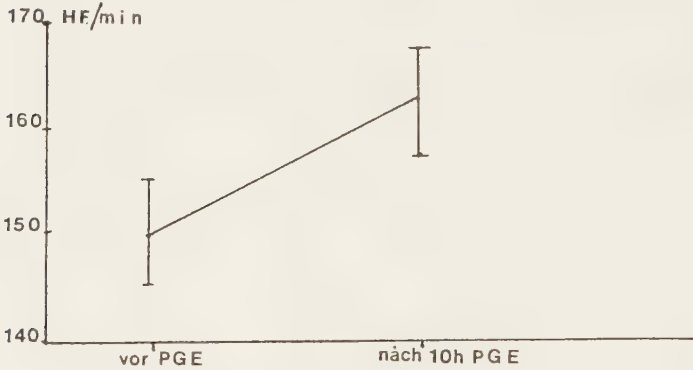


Abb. 8 Herzfrequenz bei hoher Dosis n=7

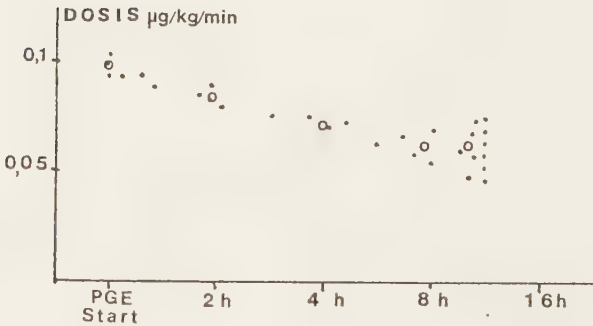


Abb. 9 Dosisverlauf bei Pat. von Abb. 11 n=7

25 Kinder bekamen PGE_1 länger als zwei Tage infundiert, die längste Infusionszeit betrug 41 Tage. Die Dosis war dabei zwischen 0,02 und 0,007, im Mittel bei 0,01 $\mu\text{g/kg/min}$ eingestellt. Ich habe bei diesen Kindern noch einmal einen Mittelwert der letzten 3 - 5 aufgezeichneten Werte vor Absetzen von PGE_1 mit dem Ausgangswert ohne PGE_1 verglichen.

Die Herzfrequenz lag vor PGE_1 bei diesen Patienten im Mittel bei 142 Schlägen/min, nach PGE_1 im Mittel bei 143 Schlägen/min, verteilt zwischen 70 und 180/min. Fünf Patienten blieben dosisunabhängig tachykard (170-180/min), bei fünf Kindern sank die Frequenz unter den Ausgangswert, einmal verbunden mit erheblicher Bradykardie (von 110/min auf 70/min).

Die Veränderung war nicht signifikant. (Vgl. Abb. 10)

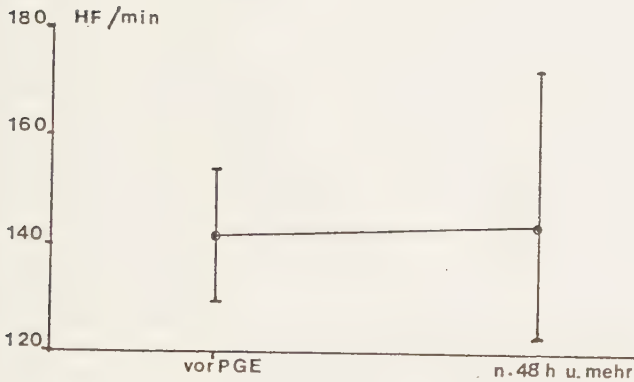


Abb. 10 Endwerte der HF nach Langzeitinfusion n=25

Post operationem wurde PGE_1 meist weniger als zwölf Stunden verabreicht.

Bei zwölf der siebzehn Kinder ließen sich Vergleiche zwischen Herzfrequenz mit und ohne PGE_1 stellen, wobei der Ausgangswert postoperativ höher lag als präoperativ.

Bei zehn Patienten kam es zu mehr oder weniger ausgeprägter Tachykardie; die Initialdosis lag zwischen 0,1 und 0,03 $\mu\text{g/kg/min}$.

Mittelwert ohne PGE_1 : 155 Schläge/min.

Mittelwert mit PGE_1 : 175 " (p < 0,01)

Nach Dosisreduktion trat auch hier bei acht Patienten ein Frequenzabfall ein auf durchschnittlich 164 Schläge/min nach fünf bis zehn Stunden. (Vgl. Abb. 11)

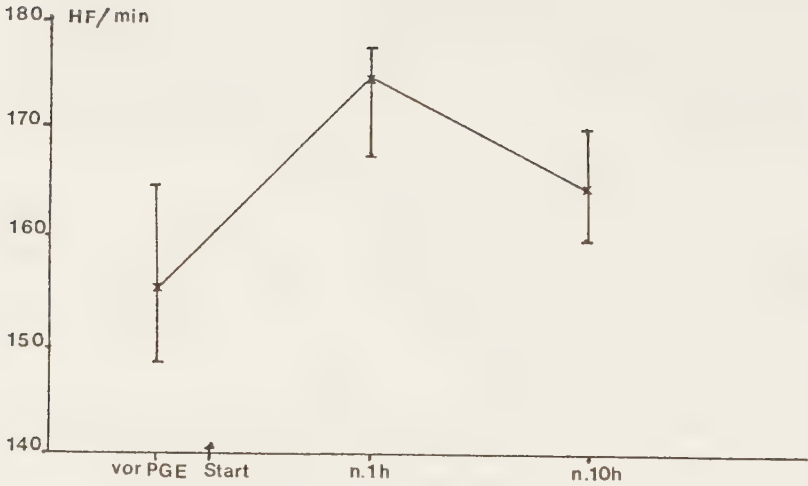


Abb. 11 Herzfrequenzverlauf nach 1/2 - 1 h (n=12) und nach 5 - 10 h (n=8) post Op.

LEWIS et al (1981) berichten, daß cardiovaskuläre Nebenwirkungen etwas häufiger bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern auftraten.

Bei Kindern, die zentrale Zyanose zeigen besteht ein Rechts-Links-Shunt, wobei man weiter unterteilen muß zwischen vermehrter Lungendurchblutung, wie TGA, Truncus art. com., single ventricle, DORV, und zwischen verminderter Lungenperfusion, wie Fallot, TA, Ebstein'sche Anomalie, PA und PS mit VSD und IVS. Kinder ohne Zyanose hatten eine Aortenisthmusstenose, unterbrochenen Aortenbogen oder HLH-Syndrom. Tabelle 1 zeigt den Anteil, den die Kinder mit Rechtsobstruktion : Gegensatz zu den Linksobstruktionen an den Nebenwirkungen bezüglich der Herzfrequenz haben .

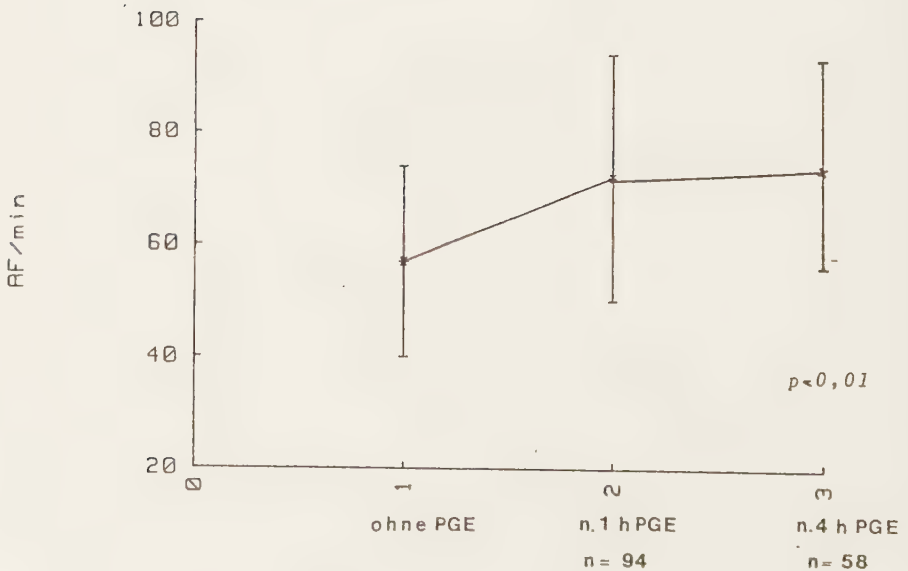
Bezüglich der Gravität der Nebenwirkung läßt sich aussagen, daß schwere Tachykardien mit Erhöhung um 30 und mehr Schlägen pro Minute besonders bei Kindern mit PA und PS aufgetreten sind, bei 97% von allen schweren Fällen (Gesamtanteil von PA und PS: 77% aller Diagnosen).

Der Infusionsort war bei 61 % aller Kinder mit Herzfrequenzänderung ein zentralvenöser Zugang, bei 24% ein NAK und bei 15% ein peripher venöser Zugang.

4.2. Störung der Atemfrequenz - Tachypnoe / Bradypnoe

Beobachtungen zur Atemfrequenz konnten nur bei 94 Kindern gemacht werden, denn der andere Teil der Kinder atmete nicht alleine suffizient und mußte maschinell beatmet werden, ebenso Patienten die postoperativ PGE_1 erhalten hatten.

Es wurde wieder die durchschnittliche Anzahl der Atemexkursionen ohne PGE_1 mit der durchschnittlichen Anzahl der Atemstöße zwischen 1/2 Stunde und einer Stunde sowie zwischen einer Stunde und vier Stunden miteinander verglichen, s. Abb. 12 .



Der Mittelwert lag ohne PGE_1 bei 57 Exkursionen / min., im Verhältnis zu normalen Neugeborenen ein um 5 - 10 Atemzüge/min. erhöhter Wert, aber bei schwerkranken Notfallpatienten ist dies trotz Luft-Sauerstoff-Atemgemisch nicht ungewöhnlich (SCHÖBER 1975).

Nach einer Stunde PGE_1 kletterte die Atemfrequenz auf 72/min, ($P < 0,01$), die Kinder wurden deutlich unruhiger, tachypnoeisch und ein Teil von ihnen mußte künstlich weiterbeatmet werden.

Nach vier Stunden war nochmals ein leichter Anstieg auf 74/min festzustellen.

Der Schweregrad der Tachypnoe/Bradypnoe nach einer Stunde PGE_1 wurde folgendermaßen eingeteilt:

	n = 94	%
ohne Veränderung	28	29
leichter AF-Abfall		
15-19 Ex./min weniger	3	3
mittlerer AF-Abfall		
20-29 Ex./min	4	4
schwerer AF-Abfall		
30-45 Ex./min	2	2
leichter AF-Anstieg		
15-19 Ex./min mehr	14	15
mittlerer AF-Anstieg		
20-29 Ex./min	19	21
schwerer AF-Anstieg		
30-45 Ex./min	19	21
bedrohliche Tachypnoe		
über 45 Ex./min mehr	5	5

(AF = Atemfrequenz)

Interessant ist auch hier wieder die Entwicklung bei längerer Infusion über 24 h in Abhängigkeit von der Dosis.

(Abb. 13 und 14)

Nur 7 Patienten erhielten PGE_1 über längere Zeit in hoher Dosis (0,1 - 0,05 $\mu\text{g/kg/min}$), sie mußten aber wegen respiratorischer Insuffizienz maschinell beatmet werden, sodaß eine Langzeitkontrolle bei hoher Dosis nicht möglich war.

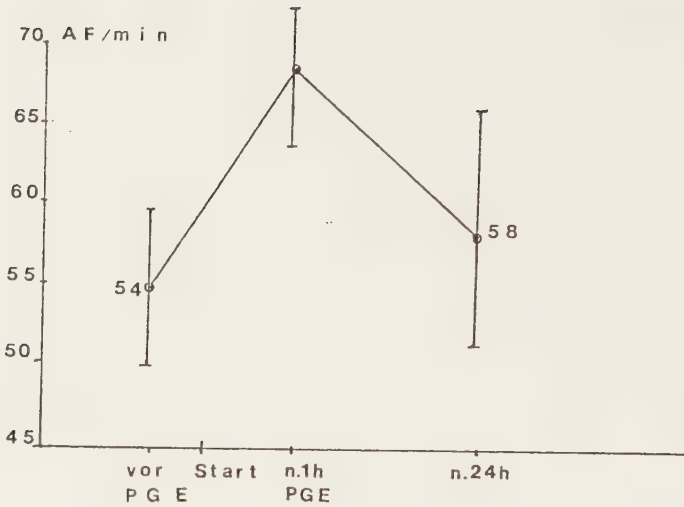


Abb. 13 Langzeitverlauf der Atemfrequenz $n = 23$

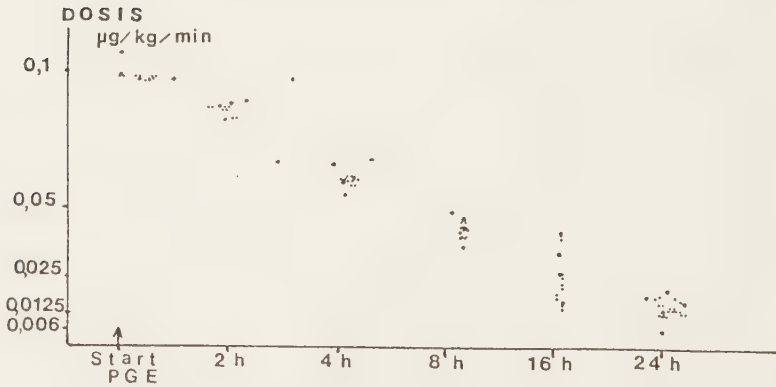


Abb. 14 Dosisminderung in Abhängigkeit der Zeit $n = 23$

Fünf Kinder blieben tachypnoeisch und zwar mit 15 - 20 mehr Atemstößen als vor PGE_1 . Bei 18 Kindern ließ sich eine signifikante Verminderung der Atemexkursionen bei gleichzeitiger Dosisreduktion feststellen.

Auch bei den meisten Fällen, bei denen gleich nach Infusionsbeginn eine bedrohliche Tachypnoe aufgetreten war, ließ sich durch schnelle Dosisreduktion eine deutliche Besserung erzielen.

Zwei unserer Patienten zeigten jedoch unter PGE_1 eine sehr rasche, oberflächliche, hechelnde Atmung mit einer Frequenz über 120/min, so daß sich die Sauerstoffkonzentration im Blut kritisch verschlechterte, die Kinder deutlich blau wurden und PGE_1 ganz abgesetzt werden mußte, worauf sich ihr Zustand besserte. Diese beiden Kinder waren zwei und vier Wochen alt, älter als der Durchschnitt, und der Ductus schien klinisch schon verschlossen zu sein. Ein Kind hatte eine Pulmonalatresie mit stark hypoplastischem rechten Ventrikel, beim anderen lag eine TGA vor. Aufgrund der Unreife des frühkindlichen Zentralnervensystems, liegt es nahe zu prüfen, ob Frühgeborene häufiger in tachypnoeische Zustände kamen als Reifgeborene oder ältere Säuglinge. (Zur Problematik der Apnoe s. u. ZNS - Nebenwirkungen).

Insgesamt gehörten 28 Patienten dieser Gruppe an (Geburt vor der 37. SSW), 16 von ihnen mußten wegen insuffizienter selbständiger Atmung während der PGE_1 Gabe maschinell beatmet werden.

Die übrigen 12 Kinder zeigten folgendes Verhalten:

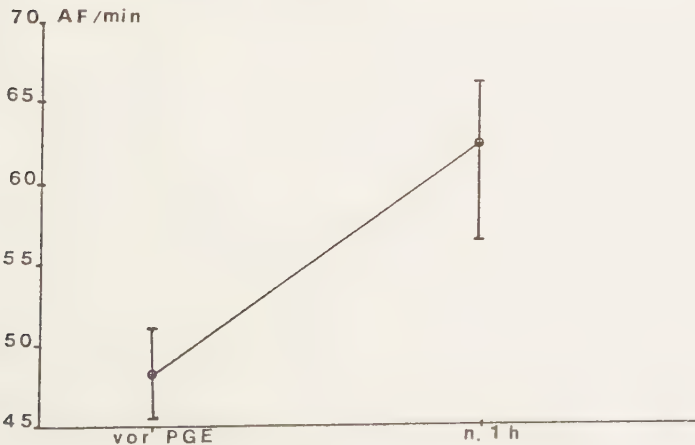


Abb. 15 Atemfrequenz bei Frühgeborenen

n = 12

Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 35,5 SSW, das durchschnittliche Gewicht bei PGE_1 -Gabe war 2,5 kg. Die Atemfrequenz ohne PGE_1 lag bei 48/min, sie stieg nach einer Stunde PGE_1 (Dosis meist 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$) auf 63/min an. ($p < 0,01$)

Der Anstieg von 15/min entsprach dem Gesamtkollektiv!

Der Infusionsort war bei allen, die Atemfrequenzänderungen zeigten, nicht auffällig verteilt:

zentralvenöse Zugänge	20 %
Nabelvenenkatheter	37 %
Nabelarterienkatheter	31 %
peripher venöser Zugang	1 %
wechselnd	11 %

Kinder mit Rechtsobstruktion zeigten diese Nebenwirkung häufiger, als Kinder mit Linksobstruktion :

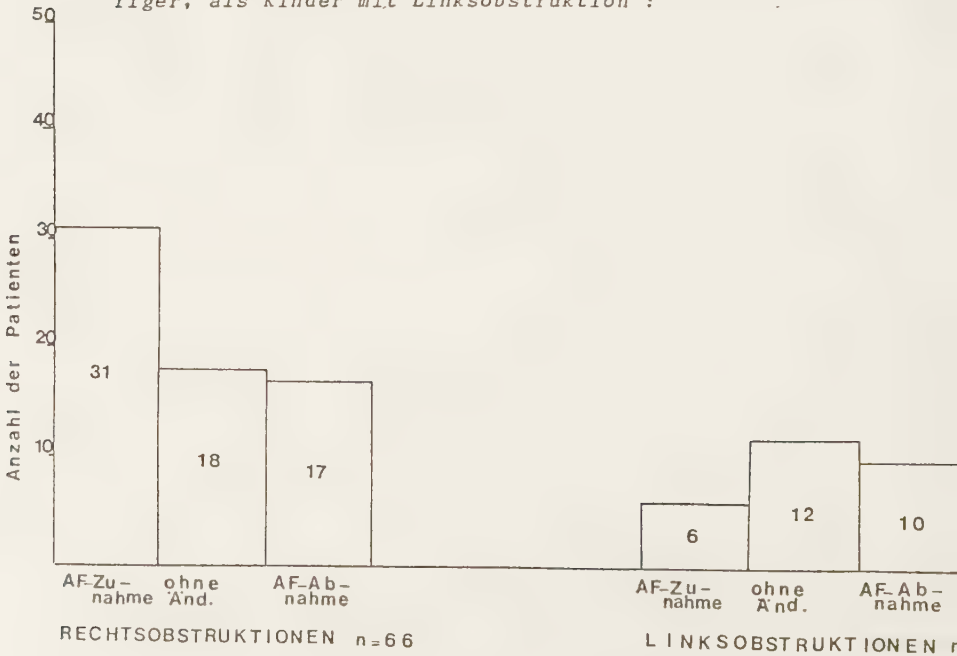


Abb. 16 Änderung der Atemfrequenz im Vergleich der beiden Diagnosegruppen.

4.3. Störungen des Blutdruckes - Hypertension / Hypotension

Bei 99 Patienten wurde der präoperativ indirekt gemessene systolische Blutdruckwert vor, nach einer, vier und 24 Stunden PGE_1 -Infusion ausgewertet. Der Mittelwert ohne PGE_1 betrug 73 mm Hg, mit PGE_1 lag er nach einer Stunde bei 74 mmHg und nach vier Stunden bei 72 mmHg. Diese Änderung war statistisch nicht signifikant, und man könnte annehmen, daß Prostaglandin E den Blutdruck nicht nennenswert beeinflusst.

Obgleich bei 59 Patienten keine Veränderung eintrat, kam es doch bei 24 Patienten zu einem Abfall des systolischen Wertes, bei 16 Patienten zu einem Blutdruckanstieg (s. Abb 17).

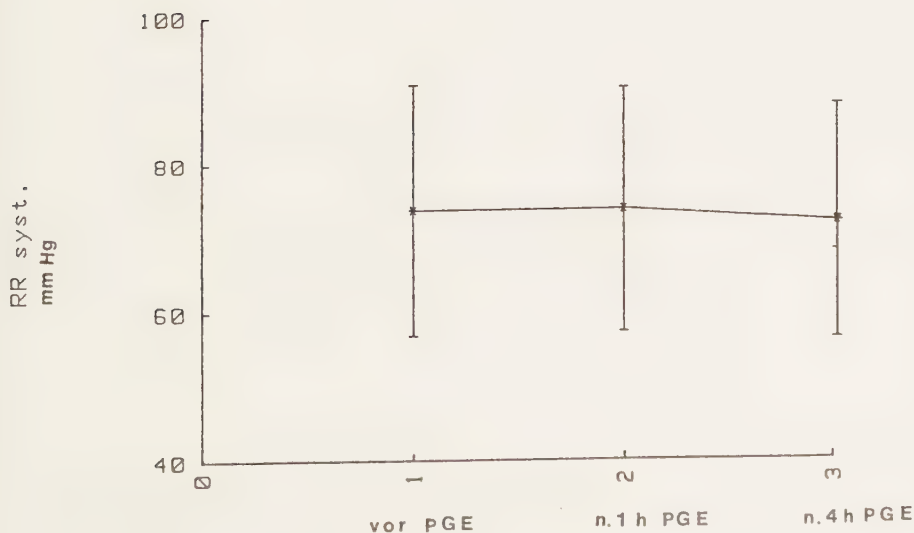


Abb. 17 Blutdruckverhalten prä- und post infusionem.

Kinder mit Rechtsobstruktion zeigten zunächst einen leichten Abfall des systolischen Wertes, nach Dosisreduktion wurden nach ungefähr acht Stunden die Ausgangswerte wieder erreicht (s. Abb. 18) .

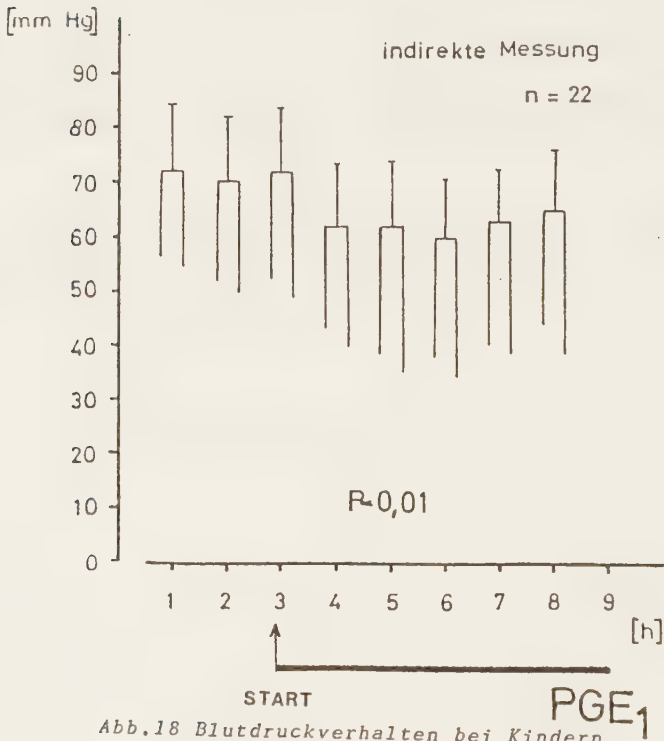


Abb.18 Blutdruckverhalten bei Kindern
mit Rechtsobstruktion, präoperativ.

Bei Kindern mit Rechtsobstruktion, die postoperativ PGE₁ erhalten hatten, konnte der Blutdruck direkt, d.h. arteriell gemessen werden. Diese Kinder zeigten ebenfalls einen leichten, aber dennoch signifikanten Blutdruckabfall, um im Mittel 10mmHg mit Tendenz zur Normalisierung bei Dosisreduktion (s.Abb. 19) . Patienten mit präduktaler Aortenisthmusstenose und unterbrochenem Aortenbogen reagierten aufgrund der geänderten Perfusionsverhältnisse in der oberen und unteren Körperhälfte mit unterschiedlichem Blutdruckverhalten. Eine direkte

Wirkung des PGE_1 ist daher eher unwahrscheinlich. Die Kinder mit Aortenklappenstenose zeigten als erwünschte Wirkung einen Blutdruckanstieg, da wir aber nur drei Patienten mit dieser Diagnose behandelten, sind weitere Untersuchungen zum Blutdruckverhalten dieser Kinder nötig.

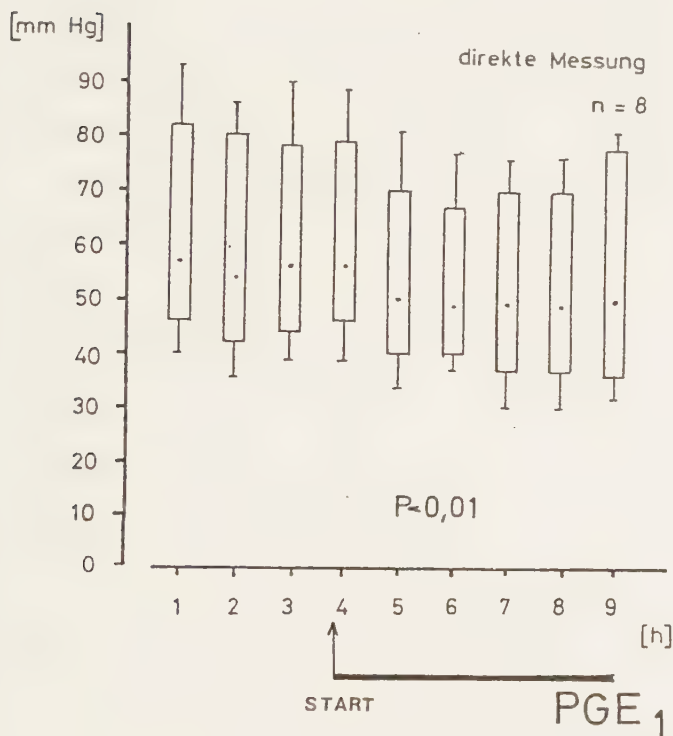


Abb.19 Blutdruckverhalten bei Kindern mit Rechtsobstruktion, postoperativ.

Der Infusionsort war bei Kindern mit Rechtsobstruktion, die eine Blutdruckänderung nach der Infusion zeigten, zu 70% eine periphere oder zentrale Vene, zu 30% eine Arterie.

4.4. Beeinflussung des Zentralnervensystems

4.4.1. Fieber

Der Einfluß von PGE₁ auf die zentrale Temperaturregulation wurde von FELDBERG et al. (1971), DEY et al. (1974) und VEALE et al. (1978) im Experiment nachgewiesen, und es erstaunt nicht, daß unsere Patienten zum Großteil auch mit Temperaturerhöhung auf PGE₁ reagierten.

Erfaßt wurde der Parameter Temperaturerhöhung über 1°C länger als eine Stunde andauernd im Verlauf der gesamten Behandlung mit PGE₁.

Bei einem Teil trat schon kurz nach Infusionsbeginn eine Temperaturerhöhung auf, andere entwickelten erst nach 10 - 24 Stunden Fieber; genauso wenig läßt sich die Temperaturerhöhung mit der Dosis in Verbindung bringen, die Hyperthermie war weitgehend dosisunabhängig!

Niemals war die Temperatur bedrohlich erhöht, die höchsten gemessenen Werte lagen bei 39,5 °C. Auch erwies sich diese Nebenwirkung immer als flüchtig, manchmal trat sie während längerer Behandlung in wellenförmigem Verlauf auf, nach Absetzen von PGE₁ ging die Temperatur immer, wenn kein anderer Grund für Fieber vorlag, auf ihren Ausgangswert zurück. Der Mittelwert ohne PGE₁ lag rektal gemessen bei 36,9 °C, der Mittelwert nach ein bis vier Stunden PGE₁ lag bei 37,7 °C, eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$). Vgl. Abb. 7, 20. Von 145 Patienten trat bei 73, das sind 50 % Fieber auf, d.h. Temperaturerhöhung um ein Grad und mehr und über 37,5 °C. Eine geringfügige flüchtige Temperaturerhöhung kleiner als ein Grad trat bei weiteren 36 Patienten, das sind 24 %, auf. 14 Kinder, bei denen keine Temperaturerhöhung verzeichnet werden konnte, erhielten PGE₁ nur bis zu zwei Stunden, und es ist anzunehmen, daß ein Teil von ihnen bei längerer Infusion noch Fieber entwickelt hätte.

Die Dauer des Fiebers erstreckte sich nicht über den gesamten Infusionsverlauf, sondern lag im Mittel bei fünf Stunden. (Mittelwert der Infusionsdauer gesamt: 50 h).

Für Dosisunabhängigkeit spricht, daß bei 35 Patienten, das sind 47 % aller Fieberpatienten, bei $1/5$ bis $1/10$ der Dosis, d.h. $0,05 - 0,008 \mu\text{g/kg/min}$ noch Fieberschübe auftraten, während bei hoher Initialdosis von $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ nur 15 Kinder, das sind 20 % gleich mit Fieber reagierten.
Vgl. Abb. 21

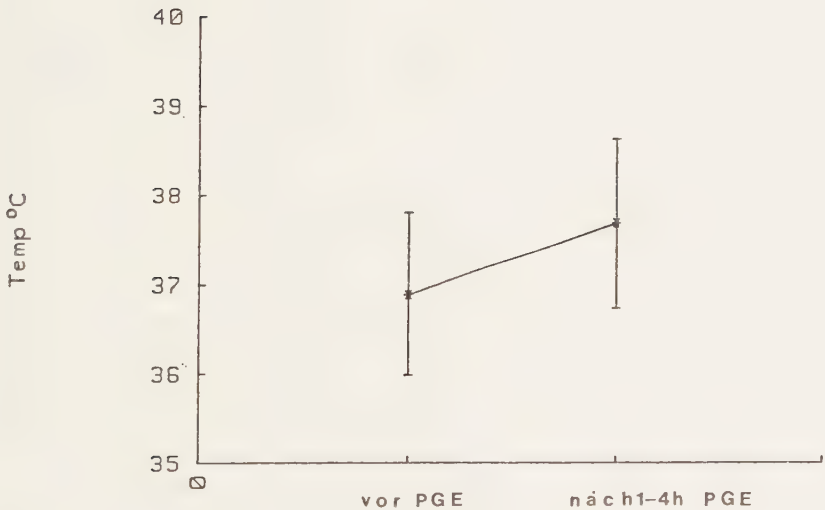


Abb. 20 Temperaturerhöhung nach PGE_1 ; $n = 145$

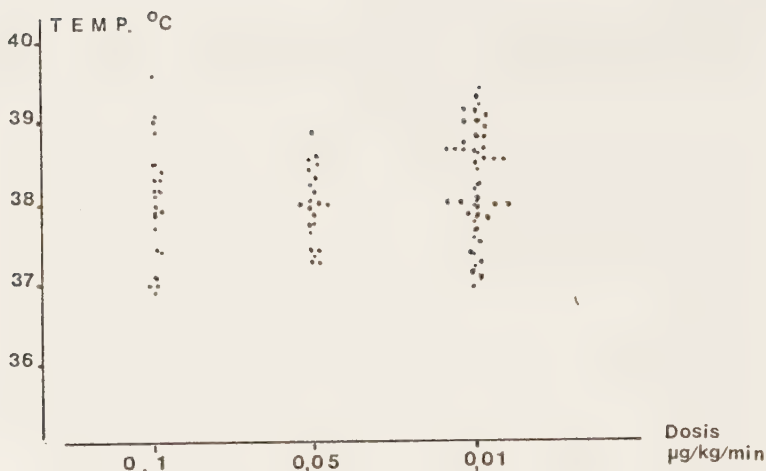


Abb. 21 Beziehung zwischen Temperatur und Dosis; $n = 75$

Die Applikation erfolgte bei 53 der Fieberpatienten, das sind 72 %, zum Zeitpunkt des Fiebers intravenös, bei 20 intraarteriell, das sind 27 %. Eine Abhängigkeit vom Infusionsort zeigt sich, denn von allen Kindern, die i.v. Infusionen erhielten, reagierten 60% mit Fieber, von allen die i.a. Infusionen erhielten reagierten nur 36 % mit Fieber.

Diese Nebenwirkung trat unabhängig von der Diagnose bei zyanotischen und azyanotischen Kindern im Verhältnis zu ihrem Gesamtanteil an allen Diagnosen gleich häufig auf.

4.4.2. Apnoeische Anfälle

Zentralnervöse Nebenwirkungen von PGE_1 bei Kindern wurden von FARRIELLO et al. (1977) untersucht. Neben Fieber traten bei seinen Patienten Muskelzuckungen, Singultus und apnoeische Anfälle auf.

Von unseren Kindern, die Prostaglandin erhalten hatten, traten bei 11, das sind 7,6% aller behandelten Patienten, bezogen auf die Zahl der 92 spontan atmenden Kinder wären dies 12%, Apnoen auf. Ein Kind zeigte Apnoen nach Infusionstop noch, bei sieben Kindern war es nur ein Anfall, vier Kinder hatten mehrmalige Anfälle und mußten beatmet werden.

Das durchschnittliche Gewicht lag bei 3,1 kg, nur ein Kind wog unter 2 kg. Die Apnoe trat im Mittel im Alter von 3,8 Tagen auf, ein Kind war schon 40 Tage alt.

Diese Nebenwirkung zeigte sich zwischen 10 min. und vier Tagen nach Infusionsbeginn, im Mittel nach 50 Stunden, und dementsprechend lag die Dosis meist zwischen 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ und 0,02 $\mu\text{g/kg/min}$.

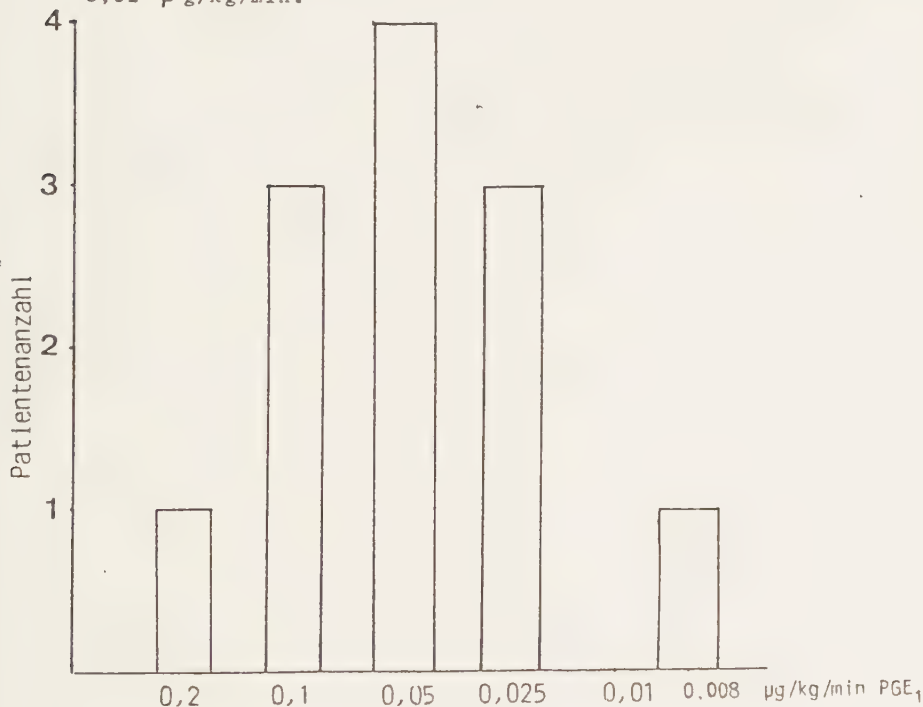


Abb. 22 Dosis bei apnoischen Anfällen $n=12$

Applikation:

	NVK	ZVK	p.v.	NAK
Patientenzahl	4	5	2	1

Diese Nebenwirkung trat nur bei Kindern mit erniedrigtem O_2 -Partialdruck auf. Vier Kinder hatten eine Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, vier Kinder eine Transposition der großen Arterien, der Rest verteilt sich auf andere zyanotische Herzfehler.

4.4.3. Krampfanfälle, Zitterigkeit, Störungen des Muskel-
tonus, andere neurologische Auffälligkeiten,
Hirnblutungen

Die Häufigkeit von Krampfanfällen gibt WILLE (1979) mit 0,2 - 0,8 % aller Neugeborenen an.

Daß PGE₁ EEG-Veränderungen und damit verbundene klinische Erscheinungen bewirkt, ist von FRASER et al. (1974) und COCEANI et al. (1976) untersucht worden.

Bei unseren Prostaglandin-Kindern traten in 13 Fällen, das sind 9 %, Krampfanfälle der Schweregrade 1 - 4 (siehe Diskussion) auf. Zehn dieser Patienten waren Früh- oder Mangelgeborene (77 %) mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 2800 g. Vier der Patienten zeigten zerebrale Anfälle auch noch nach Absetzen von PGE₁. Die Kinder waren fast alle weniger als eine Woche alt, zwischen einem Tag und 39 Tagen, im Mittel sieben Tage. Die Anfälle traten zwischen 1/2 und 17 Tagen nach Infusionsbeginn auf, meist aber innerhalb der ersten 24 Stunden, die Dosis war teils noch hoch, teils schon auf Erhaltungsdosis reduziert.

Die Applikation erfolgte in vier Fällen über NAK, sonst mit Venenkathetern.

Zwölf Patienten verstarben leider, sieben von ihnen waren schon vorher in schlechtem Allgemeinzustand eingewiesen worden.

Die Diagnosen verteilten sich auf:

PA + IVS:	5
Fallot :	1
TGA:	1
AoIST, AoSt:	3
sonst.:	3

Im Verhältnis zu ihrem Gesamtanteil sind die Vitien mit eingeschränktem Systemkreislauf hier gehäuft.

Noch häufiger, aber weitaus harmloser als Krampfanfälle wurde Muskelzittern oder Tremor beobachtet. Meist nur auf die obere Extremität beschränkt - einmal wurde nur die rechte Hand und der rechte Fuß zitternd beobachtet - trat diese Nebenwirkung bei 28 Patienten auf (19,6 %).

Die Kinder waren noch sehr jung, meist ein bis zwei Tage, im Durchschnitt 3,1 d alt, mit durchschnittlichem Gewicht von 3,1 kg.

Das Zittern trat meist am Anfang der Infusionsbehandlung auf, im Mittel nach 15 Stunden, die Dosis lag dementsprechend noch im höheren Bereich, von 0,07 - 0,05 $\mu\text{g/kg/min}$.

Infusionsort:	NAK	:	9	Patienten
	NVK	:	9	"
	ZVK	:	6	"
	per.ven.	:	4	"
Diagnosen	: PA + IVS	:	8	"
	PA + VSD	:	5	"
	TGA	:	3	"
	DORV	:	2	"
	AoIST	:	2	"
	unterbr.			
	Aortenbog.:	:	2	"
	sonst.	:	4	"

Vier Kinder verstarben an zusätzlichen Hirnblutungen, neun Kinder an kardiopulmonalen Ursachen, und 15 Kinder überlebten.

Nicht selten war auch eine Beeinflussung des Muskeltonus zu beobachten:

Sechs Kinder zeigten einen erhöhten Muskeltonus, teilweise bis zur Muskelstarre, (= 4 %).

Drei Kinder zeigten das Gegenteil, einen Tonusverlust mit generalisierter Schlaffheit der Muskulatur (= 2 %).

Durchschnittliches Alter : 3,5 d

durchschnittliches Gewicht: 3,2 kg

Nur ein Kind wurde über Arterienkatheter infundiert, alle anderen intravenös.

Diese Nebenerscheinung trat meist erst nach ca. zwei Tagen nach PGE_1 -Start auf, bei niedrigen Dosisstufen, und dauerte eine bis 14 Stunden an.

Hirnblutungen:

Die Häufigkeit schwankt zwischen 50% bei Frühgeborenen unter 1500 g und 2 % bei Reifgeborenen bei einem Gestationsalter über 36 SSW (LARROCHE 1982).

Nach VOLPE (1977) unterscheidet man vier Blutungstypen:

1. Subdurale Blutung, Hauptursache: traumat. Ereignisse bei reifen Neugeborenen

2 Fälle

2. Primäre subarachnoidale Blutung, Hauptursache: Asphyxie

3 Fälle

3. periventrikuläre- intraventrikuläre Blutung, Hauptursache:
Regulationsstörungen bei Frühgeborenen

3 Fälle

4. Intracerebelläre Blutung, Ursachen unbekannt, häufig Frühgeborene

kein Fall

Mehr als die Hälfte der Blutungen gehen ohne neurologische Erscheinungen einher, und können teilweise auch nicht durch Lumbalpunktion entdeckt werden (VOLPE 1979).

So wurden in dieser Arbeit nur diejenigen Hirnblutungen erfaßt, die mit neurologischer Symptomatik einhergingen und die durch blutiges Liquorpunktat oder Computertomografie belegt werden konnten, oder die sich in der Autopsie verifizieren ließen.

Insgesamt traten bei elf Kindern, das sind 7,5 % Hirnblutungen auf.

Durchschnittl. Alter : 4,3 d

Gewicht: 2,7 kg

Auftreten (post Inf. Beginn) : innerhalb 24 h

Verstorben / lebend : 10/1

Diagnosefindung	:	Sectio	6
		Liquor	3
		CT	2

Applikation	:	NAK	1
		NVK	7
		ZVK	3

Bei vier Kindern gab es schon vor Infusionsstart Hinweise auf cerebrale Schädigungen bzw. hypoxisch-ischämische Zustände intra- und postpartal.

Bei vier Kindern lag eine Verbrauchskoagulopathie vor. Ein Kind hatte einen Embolus in der Art. cerebri media und daraufhin eine Enzephalomalazie.

Zum Vergleich: vor PGE₁-Einsatz 1974-1976 starben von 56 Kindern mit zyanotischen Vitien 31. Bei zehn dieser Kinder wurde bei der Autopsie Hirnblutungen, neun mal periventrikulär- intraventrikulär, festgestellt. Damit ergab sich eine Inzidenz von mind. 17 %, zumal ein Teil der Hirnblutungen bei den überlebenden Kindern aufgrund geringerer diagnostischer Möglichkeiten sicher unentdeckt blieb.

Zusammenstellung aller Zentralnervösen Komplikationen:
(ohne Fieber)

	n =	%
-----	-----	-----
Zitterigkeit	28	19
Krampfanfälle	13	9
Hirnblutung	11	7,5
Apnoe	11	7,5
Muskelhypertonie	6	4
Muskelhypotonie	3	2
Hyperexzitabilität	2	1,3
Würgen	1	0,6
Nystagmus	1	0,6
Grimassen	1	0,6
Speichelfluß	1	0,6
monotone Bewegungen der rechten Hand	1	0,6

(n= Häufigkeit der Beobachtung)

4.5. Wirkung auf Gefäßwände

4.5.1. Erweiterung der Hautgefäße - Flush und Ödeme

BERGSTRÖM et al. fanden bereits 1958 heraus, daß nach PGE-Infusion bei freiwilligen Versuchspersonen Rötung im Gesicht (Flush) und Wärmegefühl auftrat.

Über die vasodilatatorische Wirkung, die sich in Erythem eines größeren Hautbezirks äußert wurde auch von LEWIS et al. (1981) berichtet.

Bei extremer Erweiterung der Kapillargefäße tritt Serum ins Interstitium aus, und es kommt zur Ausbildung von Ödemen. Beide Nebenwirkungen traten auch bei unseren Patienten auf:

Hauterscheinungen ges.	25
großflächiges Erythem (Flush)	16
kleine einzelne Flecken	9
Ödeme	2

Die Hauterscheinungen traten in 80% innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infusionsbeginn auf, wobei Alter und Gewicht keine Rolle spielten. (Alter 1d - 9 Mon.
Gewicht MW: 3,3, kg)

Zwei wichtige Parameter scheinen die vasodilatatorische Wirkung zu beeinflussen: der Infusionsort und die Dosis!

Nur acht Patienten wurden über venöse Zugänge infundiert, das sind 32% , während 68% der Kinder Nabelarterienkatheter hatten . Zweimal konnte direkt die Beobachtung gemacht werden, daß nach Umstecken der Infusion von einem arteriellen in einen venösen Zugang der Flush schlagartig zurückging.

Bei sechs Kindern mit Flush wurde eine hohe Initialdosis über 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ gegeben, jedesmal ging die Rötung bei Dosisreduktion auf 1/2 bis 1/4 Werte zurück. Die durchschnittliche Dosis, bei der diese Nebenerscheinung auftrat lag bei 0,076 $\mu\text{g/kg/min}$. Im Mittel trat dieses Phänomen auch innerhalb der ersten 24 h nach Infusionsstart auf, also dann, wenn noch höhere Dosen gegeben werden müssen. Nur ein Mal trat Flush nach einem Monat Infusionsdauer bei niedriger Dosierung (0,02 $\mu\text{g/kg/min}$) auf. Vgl. Abb. 23.

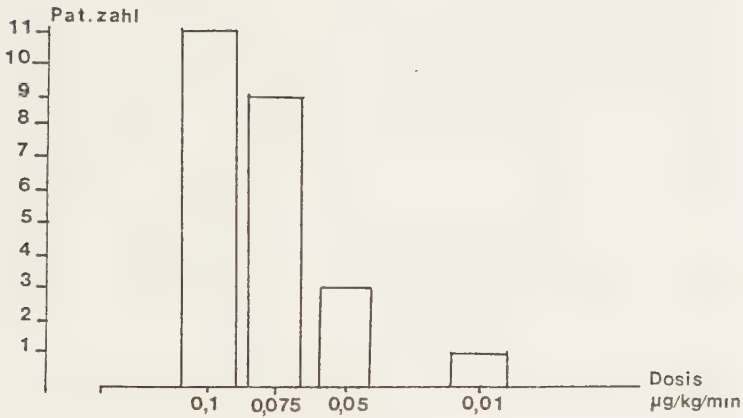
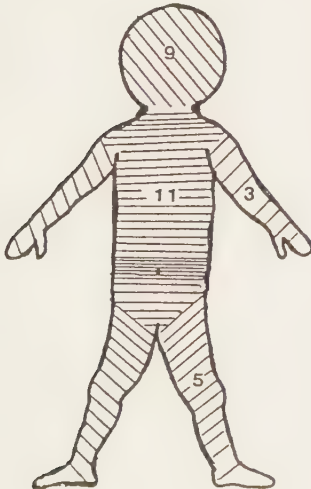


Abb. 23 Beziehung zwischen Dosis und Patientenanzahl
mit Flush $n = 25$

Die Lokalisation der Hauterscheinungen war hauptsächlich auf die obere Körperhälfte mit Bevorzugung der Periumbilikalregion beschränkt, die Extremitäten waren seltener betroffen. S. Abb.24



(Zahl bezeichnet, wie oft an der betreffenden Körperregion bei allen Kindern Hauterscheinungen beschrieben wurden)

Abb. 24 Lokalisation der Hautrötungen

$n = 25$

94 % der Kinder, die Flush zeigten, gehörten der zyanotischen Gruppe an.

Schwerwiegender als der Flush ist die Ödementwicklung nach PGE_1 anzusehen. Ödeme zeigten sich stark ausgeprägt an Scrotum, Beinen, Fußrücken, Bauch und Flanken. Die Dosis betrug in einem Fall 0,08 $\mu\text{g/kg/min}$, im anderen Fall 0,02 $\mu\text{g/kg/min}$.

Ein Kind verstarb während der Infusion, die Ödeme bestanden zu diesem Zeitpunkt ungefähr vier Stunden, bei dem anderen Kind traten Ödeme zehn Tage lang immer wieder in wechselnder Ausprägung auf, und die Vermutung, daß nicht PGE_1 ursächlich war, drängt sich auf. Beide Kinder hatten Pulmonalatresien.

4.5.2. Schäden an den Lungengefäßen

PGE_1 hat nicht nur Wirkung auf die Hautgefäße, sondern zeigt auch eine gefäßdilatatorische und widerstandsniedrigende Wirkung auf die Lungengefäße; dies bestätigen im Tierversuch CASSIN et al. (1975) und bei freiwilligen Versuchspersonen CARLSON et al. (1969).

Unbehandelte Kinder, die an Pulmonalatresie verstorben waren, zeigten eine verschmälerte Media in den arteriellen Gefäßwänden, sowie verminderte Arteriengröße- und anzahl. (HAWORTH et al. 1977)

Sheila G. HAWORTH untersuchte an acht Patienten aus unserer Klinik die Veränderung der Lungengefäße nach 30 Stunden bis zu 12 Tagen Prostaglandininfusion mit einer Durchschnittsdosis von 0,08 $\mu\text{g/kg/min}$. Die Kinder verstarben im Alter von zwei bis 50 Tagen. Die Zeit zwischen Infusionsende und Tod betrug bei vier Kindern weniger als einen Tag, sonst zwischen drei und 13 Tagen.

Die Lungengefäße wurden mit einem Kontrastgel gefüllt, fixiert, Röntgenaufnahmen angefertigt und schließlich für die histologische Untersuchung Feinschnitte gemacht.

Allgemeine histologische Befunde:

Arterien, die die kleineren Bronchien und Bronchioli begleiteten, waren weiter und geschlängelter als normal. Sie erschienen allgemein dünnwandig, wenig kompakt. In der

Media konnte man ödematöse Zwischenräume erkennen, die äußere Lamina elastica war häufig unterbrochen. Die präaziotösen muskulären Arterien zeigten teilweise disseziierende Aneurysmen, die Lymphkanäle waren erweitert, die Venen erschienen länger, geschlängelter aber mit normaler Wandstruktur.

Arterielle Gefäße:

Der Durchmesser des Lumens der elastischen Arterien war weiter als bei unbehandelten Kindern, ähnlich dem Lumen herzgesunder Kinder des gleichen Alters. Bei den distal liegenden muskulären Arterien eine noch deutlichere Dilatation. Der Außendurchmesser der Arterien war im Gegensatz dazu kleiner als bei Gesunden, und dem der unbehandelten Gruppe ähnlich.

Anzahl der intraacinarären Arterien:

Die Anzahl war sogar gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe erhöht, ebenso das Verhältnis Alveole zu Arterie erniedrigt.

Arterielle Muskulatur:

Bei Arterien mit weniger Durchmesser als 250 μ m war die Media verschmälert im Gegensatz zu gesundem oder krankem, unbehandeltem Kollektiv. Bei größeren Arterien als 250 μ m sah man in vier Fällen eine mit der unbehandelten Gruppe vergleichbare Muskeldicke, in vier Fällen jedoch wieder eine deutliche Mediaverarmung, wobei die zwei ausgeprägtesten Fälle davon deutliche aneurysmatische Gefäßdilatation zeigten.

Ausdehnung der Muskelschicht entlang der Gefäßaufzweigungen: Je kleiner die Arterien waren, desto dünner war die Media im Verhältnis zu den Vergleichsgruppen. In der Peripherie war die Media im Gegensatz zum Normalbefund oft unvollständig oder gar nicht vorhanden.

(HAWORTH et al. 1980)

4.5.3. Schädigung des Ductus arteriosus

Man kann klinisch zwei Typen des Ductus unterscheiden: den normalen Ductus, der innerhalb der ersten Stunden funktionell und später anatomisch vollständig obliteriert und den persistierenden Ductus, der anatomisch uneinheitlich sich durch mangelnde Verschlussfähigkeit und hämodynamische Probleme auszeichnet.

GITTENBERGER - de GROOT hat zuerst 1978 verstorbene, mit PGE behandelte Kinder untersucht und Veränderungen im Ductusgewebe festgestellt, die bei gesunden oder unbehandelten Neugeborenen mit vergleichbaren Vitien nicht vorkamen.

1980 haben GITTENBERGER - de GROOT und Mitarbeiter des DHM an 19 der hier mit PGE₁ behandelten und leider verstorbenen Kindern Ductusuntersuchungen vorgenommen.

18 Kinder hatten angeborene PA oder PS mit oft noch zusätzlichen Herzmißbildungen, ein Kind litt an schwerer Aortenstenose. Alle Kinder wurden seziert, die Ductuspräparate wechselweise mit Hämatoxylin-Eosin, Azan und van Gieson-Färbung angefärbt.

13 Kinder starben während oder innerhalb eines Tages nach Absetzen der Infusion, die anderen lebten noch zwischen drei und 27 Tagen. Die Infusionsdauer schwankte zwischen vier Stunden und 53 Tagen, die Dosis wurde von höchstens 0,11 µg/kg/min auf niedrigstens 0,01 µg/kg/min je nach Sauerstoffsättigung innerhalb der ersten Stunden gesenkt. Der mittlere PO₂ lag während der PGE₁-Behandlung bei 45 mmHg.

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt:

	GRUPPE 1	GRUPPE 2	GRUPPE 3
Histologie:	persist. Ductustyp	im pulmon. Teil normal, im aortal. Teil persist.	normaler, reifer Ductus
n =	7	3	9
PGE ₁ -Start-			
alter:	4d-240d	20h-72h	10h-24h
Veränderungen:	keine!	keine, 1 Fall Ähnlichk. d. pulmonal. Teils mit un- reifem Ductus	Ödeme innere 2/3 Media klare Zwischenräume 4mal Lacerationen der Intima u. Media, Throm- ben, Blutungen auß. Mediadrittel kompakter
post infus.	Ductus	mit Verschluß	2 mal beginnend. Ver-
Verhalten:	bleibt offen	zu rechnen	schluß 1mal fortgeschritt. Verschlußstadium 2mal abnormer Verschluß mit profil. von lockerem fibrösem Gewebe

4.5.4. Schäden an den Hirngefäßen

Bei einem Kind mit unterbrochenem Aortenbogen, das elf Stunden lang PGE₁ in einer Dosierung von 0,1 - 0,04 µg/kg/min erhalten hatte, wurde post mortem eine ausgedehnte Hirnblutung im Marklager der rechten Großhirnhemisphäre mit Einbruch ins Ventrikelsystem diagnostiziert.

Die histologische Untersuchung der Hirngefäße zeigte in den Arterienwänden disseziierende Aneurysmen, die zu Lumeneinengung und Thrombenbildung geführt hatten.

Vergleichbare Beobachtungen waren bei mit PGE₁-unbehandelten Kindern noch nicht gemacht worden.

4.5.5. Schäden an den Koronargefäßen

Ein Kind mit PA und intaktem Ventrikelseptum sowie koronararteriellen Fisteln zeigte bei der Autopsie nach 34-tägiger Prostaglandininfusion ausgeprägte Verkalkungsherde der Koronararterien.

Gewöhnlich zeigen sich bei derartigen Herzfehlern nur leichte Verkalkungszeichen.

4.6. Beeinflussung des Knochenstoffwechsels - Hyperostosen

Nachdem Berichte von UEDA et al. (1980), SONE und TAMOMASA et al. (1981) und ABE et al. (1982) über corticale Hyperostosen nach Langzeitprostaglandininfusion vorlagen, wurden einige wenige unserer Patienten, die mehr als 14 Tage Prostaglandin erhalten hatten, auf diesen Aspekt hin untersucht. Erste Zusammenstellungen des Syndroms der corticalen Hyperostosen machte CAFFEY (1946). Er stellte fest, daß besonders Mandibula, Clavicula, die langen Röhrenknochen der Extremitäten und manchmal die Rippen befallen waren, äußerlich sichtbar an Weichteilschwellungen.

Bei den drei Kindern, die PGE_1 am längsten erhalten hatten, wurden die Knochen auf Thoraxübersichtsaufnahmen und einer Extremitätenaufnahme genau inspiziert:

1. Kind: Dauer der PGE_1 -Infusion: 28 Tage
Dosis : 0,1 initial heruntergehend
bis auf 0,007 ab 13. Tag
2. Kind: Dauer der PGE_1 -Infusion: 39 Tage
Dosis : 0,12 - 0,004 ab 4. Tag
3. Kind: Dauer der PGE_1 -Infusion: 41 Tage
Dosis : 0,08 - 0,005 ab erstem
Tag der Behandlung.

Trotz der langen Infusionsdauern konnten keine Auffälligkeiten an den Knochen diagnostiziert werden.

Als weiteren möglichen Parameter einer veränderten Knochenstoffwechsellage berichten UEDA und ABE auch über einen leicht bis stark erhöhten Wert der alkalischen Phosphatase.

Leider konnten wir bis jetzt nur bei wenigen Patienten diesen Wert kontrollieren, er war aber jedesmal nach mindestens siebentägiger PGE_1 -Behandlung im Normbereich, ebenso der Wert für anorganisches Phosphat. Calcitonin und Parathormon wurden nicht bestimmt, da kein Anhalt für Knochenveränderungen gegeben war.

LEWIS et al. (1981) berichten über aufgetretene Hypocalzämie. Bei Vergleich von prä- und postinfusorischen Calcium-Serum Bestimmungen bei 81 Kindern ergab sich ein Mittelwert von 2,0 mmol/l prä infusionem und ein Mittelwert von 2,1 mmol/l

post infusionem. Es ergab sich also keine signifikate Beeinflussung des Calziumstoffwechsels. Die Interpretation dieses Ergebnisses ist aber schwierig, denn ein Teil der Kinder erhielt zeitweise Calzium infundiert.

4.7. Einfluß auf das Gerinnungssystem

In der Studie von LEWIS et al. (1981) wird über gehäuft bei azyanotischen Kindern auftretende disseminierte intravasale Gerinnung sowie über Thrombopenie und Blutungen berichtet. Die Thrombozytenzahl beträgt normalerweise 100 - 300 T./cmm (1.-7. Lebenstag), ab drittem Monat liegen die Werte um ungefähr 50 höher.

Bei 59 Kindern wurde vor Beginn der PGE_1 -Behandlung und während bzw. kurz nach Absetzen der Infusion jeweils präoperativ die Thrombozytenzahl bestimmt.

Mittelwert prä PGE : 229 T. /cmm

Mittelwert post PGE : 185 T. /cmm.

Der Thrombozytenabfall war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

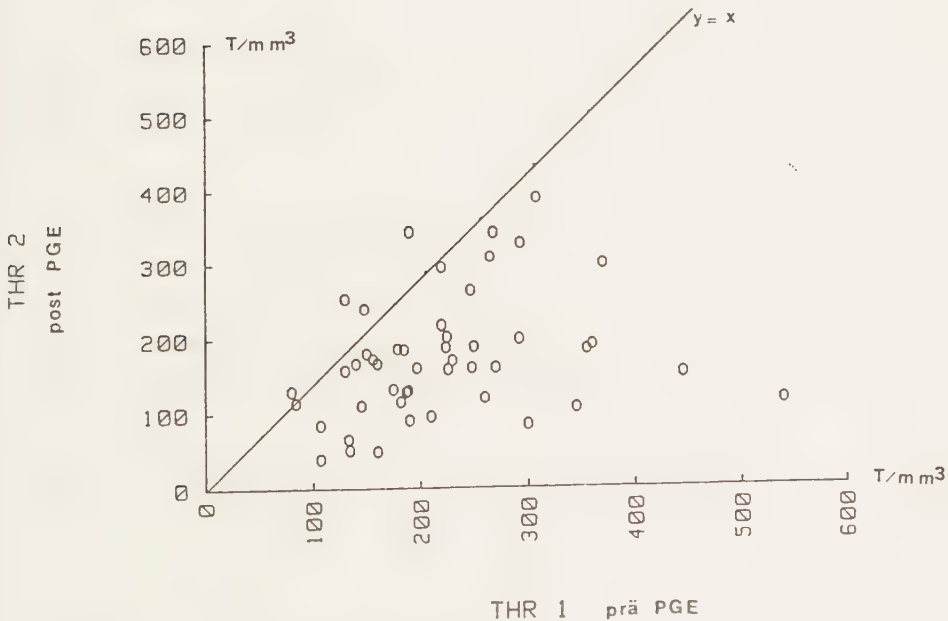


Abb. 25 Thrombozytenverteilung prä und post infus. $n = 59$

Bei den anderen gerinnungsbestimmenden Tests ergaben sich ebenfalls Veränderungen:

	n=	MW prae infus.	MW während infus.	Norm- bereich
Thromboplastinzeit / Quick	10	0,6	0,3	0,7-1
Thrombinzeit	15	22,05	34,5	17-24 s.
Part. Thromboplastin- zeit	19	43,37	76,3	35-45 s.
Fibrinogen	4	1,9	1,0	1,7-4,1 g/l

Kinder, die Heparin erhalten hatten wurden nicht berücksichtigt. Werte jeweils präoperativ ermittelt.

Die Kinder, bei denen eine Verschlechterung des Gerinnungsstatus deutlich war, hatten folgende Grundkrankheiten:

PA, PS : 13

TGA : 3

AoVs ,AoIst

HLH : 6

Die Extremform der Gerinnungsstörung, die Verbrauchskoagulopathie, die sich z.B. in einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) zeigen kann, beruht meist auf schweren Grunderkrankungen der Neugeborenen, wie Infektion, Schock, Acidose, Hypoxie.

Sieben der mit PGE_1 behandelten Kinder zeigten während oder kurz nach Absetzen der Infusion eine Verbrauchskoagulopathie. Bei zwei Neugeborenen war keine Gerinnung mehr nachweisbar, ein Kind davon hatte wohl ursächlich eine Sepsis, das andere einen kardiogenen Schock mit schwerer Hypoxie, Acidose und Oligurie. Beide verstarben unter der PGE_1 -Behandlung, die nur 6 und 13 Stunden dauerte.

Bei zwei Kindern mit PA war neben pathologischen Werten für die gesamte Gerinnungsanalyse die Thrombozytenzahl von 300 auf 84 und von 150 auf 50 (jeweils T./cmm) abgefallen. Infusionsdauer: 25 und 48 h.

Bei den restlichen drei Neugeborenen war vor allem die partielle Thromboplastinzeit höchst pathologisch, ebenso die Thrombinzeit. Fibrinogen war einmal auf 0,9 g/l erniedrigt. Infusionsdauer: 2, 36 und 18 h.

Sechs Kinder verstarben leider, drei hatten Hirnblutungen.
Mögliche Ursachen der Verbrauchskoagulopathie:
viermal Sepsis
zweimal kardiogener Schock mit schwerer Hypoxie
einmal unbekannt.

4.8. Selten aufgetretene mögliche Nebenwirkungen

	n=	%	Inf.dauer	Bemerkungen
Diarrhoe (schleimige-flüssige- weiche Stühle)	5	3	18h-9d MW: 7,2d	
Obstipation	1	0,6	5h	
ventriculäre Extra- systolen	1	0,6	6d	während der ges. Infus. dauer
Infektionen	10	6	2h-82h MW: 27h	5 Frühgeb. 3 Pneumonie 1 Kolisepsis

4.9. Häufigkeit der Nebenwirkungen bei hoher Dosis

17 Kinder bekamen PGE_1 in einer Anfangsdosierung von mehr als $0,1 \mu g/kg/min$. Höchstdosis war $0,2 \mu g/kg/min$.
16 Kinder von diesen zeigten bei dieser Dosierung Nebenerscheinungen, zehn (58%) mehr als eine Nebenwirkung.

(Zusammenstellung der bei hoher Dosierung aufgetretenen Nebenerscheinungen s.S. 54.)

Nebenwir- kung	n=	Applikation	Dosis $\mu\text{g/kg/min}$	MW vor Infus.	MW während Infus.
Flush	6	4 NAK, 2 NVK	0,1-0,19		
Tachykar- die	5	2 NAK, 3 i.v.	0,12-0,17	150	190
Bradykar- die	2	2 i.v.	0,15-0,17	150	120
Tachypnoe	2	1 NAK, 1 NVK	0,12-0,19	60/min	100/min
Bradypnoe	1	NVK	0,11	70/min	30/min
Hypoten- sion	3	1 NAK, 3 i.v.	0,11-0,17	90mmHg	50mmHg
Hyperten- sion	1	NVK	0,15	100mmHg	130mmHg
Pyrexie	3	2 NAK, 2 NVK	0,16-0,19	36,5 °C	39 °C
Zittern	3	i.v.	0,11-0,15		
Apnoe	1	NVK	0,19		
Ödeme	1	NAK	0,11		
Unruhe	1	NAK	0,17		
ohne NW	1	NVK	0,2		

4.10. Langzeitinfusionen mit PGE_1

Nicht immer ist es möglich, einen Patienten gleich einer Operation zuzuführen, oft schließt ein allgemein moribunder Zustand oder Infektionen oder zu niedriges Körpergewicht eine chirurgische Intervention aus. So mußten 41 Kinder länger als zwei Tage und elf Patienten länger als eine Woche durchgehend infundiert werden. Die längste Infusionsdauer betrug zwei Monate. Die Dosis konnte oft bis auf 0,004 $\mu\text{g/kg/min}$ gesenkt werden.

Nach mehr als sieben Tagen PGE_1 und einer Dosis von 0,01-0,004 $\mu\text{g/kg/min}$ traten noch folgende Nebenwirkungen auf:

(n=11)

Tachykardie	bei 1 Pat.	Dosis: (µg/kg/min) 0,005
Bradykardie	bei 2 Pat.	0,01 u. 0,007
Apnoe	bei 1 Pat.	0,008
Ventr. Extrasyst.	bei 1 Pat.	0,004
Krampfanfall	bei 1 Pat.	0,006
Zittern	bei 1 Pat.	0,01
Grimassieren	bei 1 Pat.	0,005
Diarrhoe	bei 3 Pat.	0,004; 0,006 u. 0,008

Wurde bei Langzeitinfusion die Dosis kurzfristig hochgesetzt, oder nach kurzer Unterbrechung mit hoher Dosis wieder gestartet, zeigten sich die selben Nebenwirkungen, wie sie zu Therapiebeginn auch auftreten (Tachykardie, Fieber, Erytheme u.s.w.).

4.11. Häufigkeit der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Gewicht

Je höher das Gewicht bei PGE₁ Therapiebeginn lag, desto weniger Nebenerscheinungen traten pro Patient auf. In der Gruppe bis 1500 g hatten wir nur wenige Patienten zu betreuen, und man kann sie deshalb nur unter Einschränkungen mit den anderen Gruppen vergleichen.

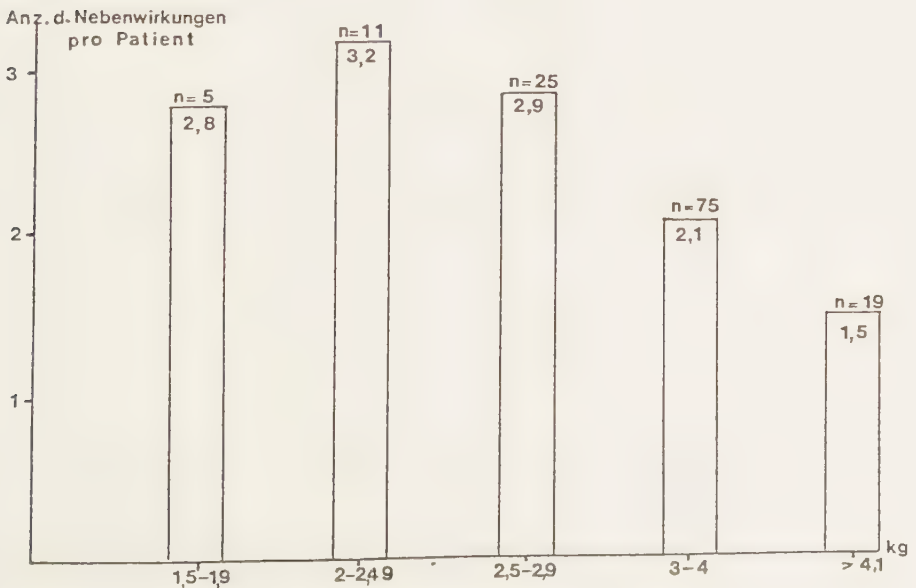


Abb. 26 Häufigkeit der NW pro Patient in Abhängigkeit vom Gewicht

4.12. Häufigkeit der Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Diagnose

Unterteilt man die Patienten in zwei große Gruppen, d.h. nach Minderperfusion im kleinen Kreislauf und niedrigem O_2 -Partialdruck und nach Obstruktion mit erniedrigtem Blutfluß im großen Kreislauf, ergibt sich folgende Häufigkeitsverteilung der einzelnen Nebenwirkungen:

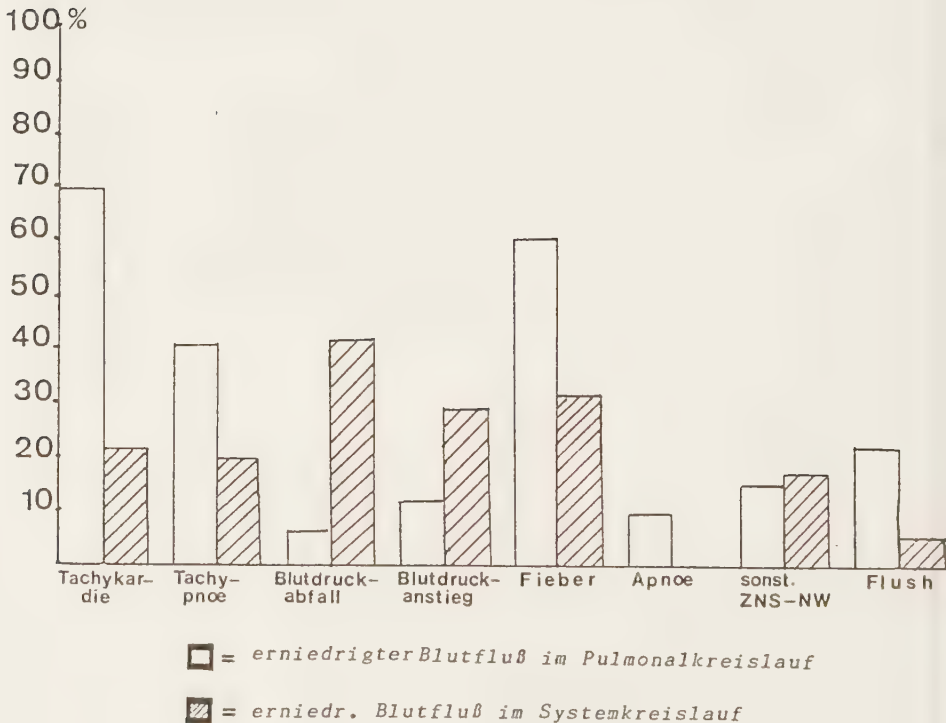


Abb. 27 Relative Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten aus den zwei Diagnosegruppen .

4.13. Häufigkeit der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom
Alter (bei Infusionsbeginn)

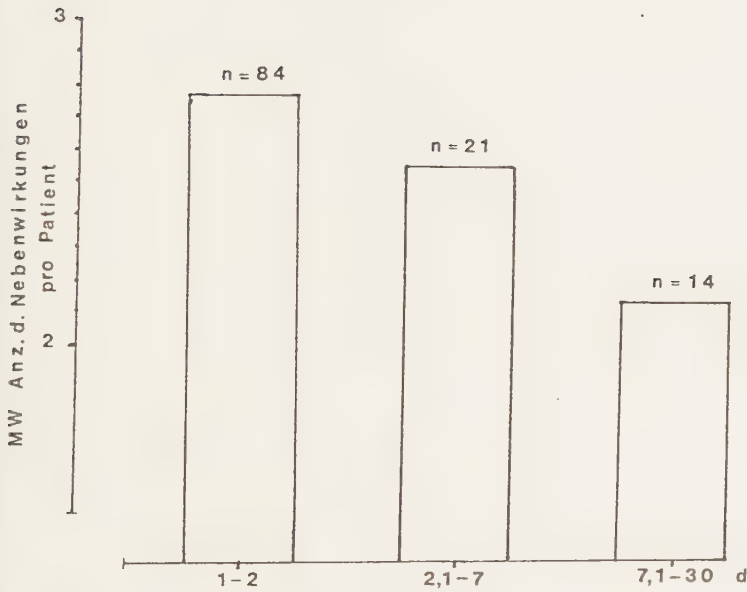
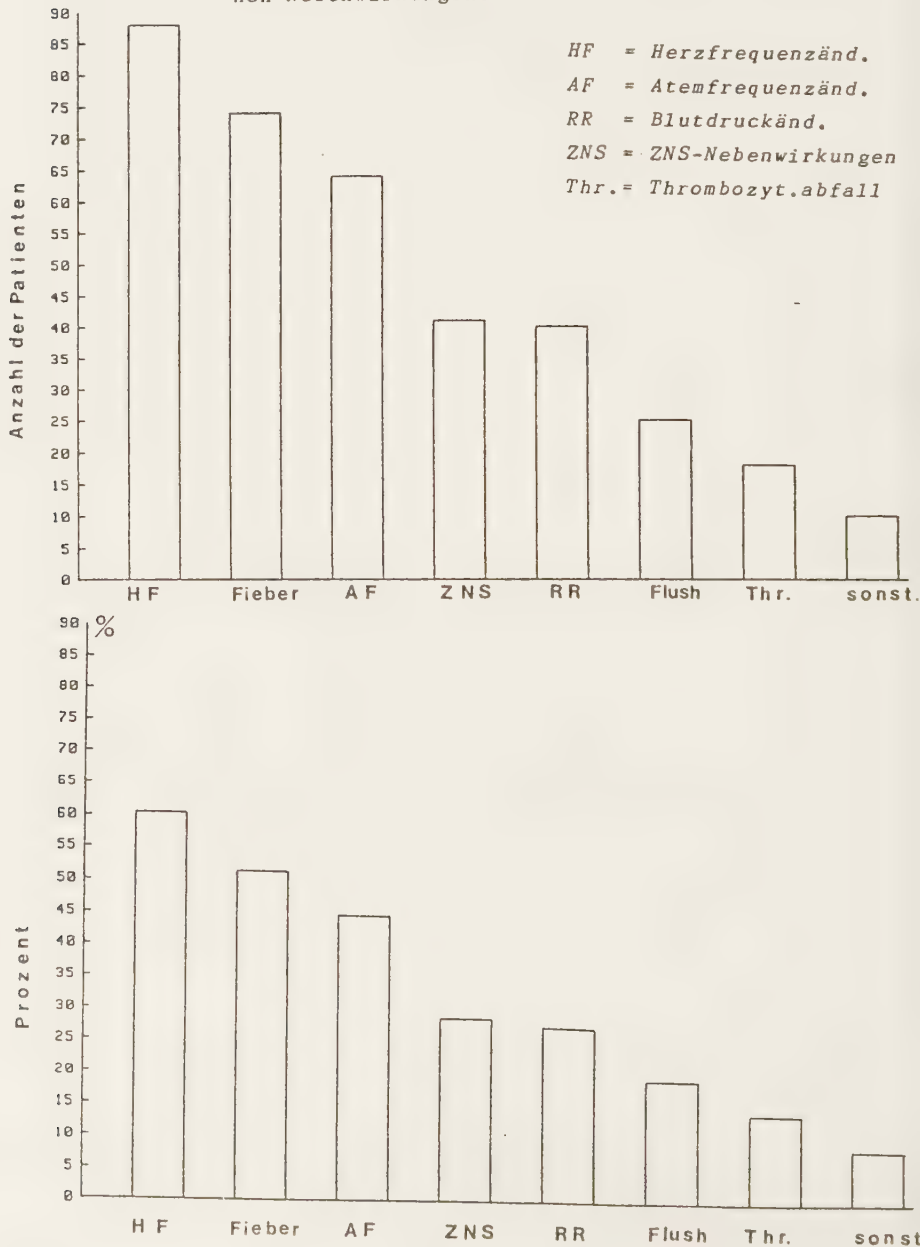


Abb. 28 Durchschnittliche Anzahl an Nebenwirkungen pro Patient b
drei verschiedenen Altersgruppen

4.14. Gesamthäufigkeit aller Nebenwirkungen (Zusammenfassung)

Insgesamt traten bei 86 % der Kinder mindestens eine, meist mehrere Nebeneffekte von PGE_1 auf; von den 14 %, die keine Nebenwirkungen zeigten, erhielten aber die Hälfte PGE_1 nur bis zu zwei Stunden.

Abb. 29 u. 30 Absolute und prozentuale Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen.



4.15. Mortalität

69 Kinder, das sind 47%, konnten trotz Intensivtherapie nicht am Leben erhalten werden und sind während des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Bei 32 Kindern ist die PGE_1 -Infusion bis einen Tag vorher oder unmittelbar bis zum Tode gelaufen, bei 37 Kindern war die Infusion schon länger als 24 Stunden abgesetzt.

Haupttodesursachen waren:

postop. kardiale Insuffizienz	12 Pat.
Herz-Kreislaufvers. bei inop. Vitien	11 Pat.
Hirnblutung	10 Pat.
intraop. Herzversagen	9 Pat.
Nierenversagen	5 Pat.
Sepsis , Infektionen	5 Pat.
pulmonale Insuffizienz	4 Pat.
Pneumonie	2 Pat.
general. Thrombosis	1 Pat.
Verbrauchskoagulopathie	1 Pat.
unklare Todesursache	8 Pat.

Meistens führten mehrere Krankheiten und Komplikationen zusammen zum Tode.

Von den acht Kindern mit unsicherer Todesursache waren noch vier unter unmittelbarer PGE_1 -Therapie gestanden. bei den anderen war PGE_1 schon mehr als zwei Tage abgesetzt. An bekannten Prostaglandin abhängigen Nebenwirkungen, wie Apnoe, Hypotension, Fieber u.s.w., verstarb keines der Kinder. Ein Kind zeigte intraoperativ einen ödematösen weiten Ductus, der verletzt wurde und rupturierte, dadurch mußte Lungengewebe beiseite geschoben werden, es kam zu progredienter Bradykardie und Hypotonie und trotz Abklemmung des Ductus waren Reanimationsmaßnahmen erfolglos.

5. Diskussion

5.1. Tachykardie - Bradykardie

69% der Kinder mit Rechtsobstruktion und 23% der Kinder mit Linksobstruktion zeigten unter PGE_1 eine beschleunigte Herzfrequenz. Vier mögliche Angriffsmechanismen können dies erklären :

1. Direkte chronotrope Wirkung am Herzen
2. Reflex auf periphere Vasodilatation
3. Zentrale Wirkung am Hirnstamm
4. Durch Temperaturanstieg

Auch bei gesunden Versuchspersonen steigt nach PGE - Infusion die Herzfrequenz an, gleichzeitig fällt der Blutdruck ab, sodaß BERGSTRÖM zunächst eine Reflextachykardie angenommen hat (BERGSTRÖM et al. 1959), später aber durch Versuche, in denen eine durch Noradrenalininfusion ausgelöste Bradykardie durch PGE beseitigt wurde, eine direkte Herz - wirkung bestätigte.

Dafür sprechen auch die an unseren Patienten gemachten Beobachtungen, daß die Tachykardie bei vielen Kindern ohne Blutdruckabfall auftrat, daß die Tachykardie deutlich dosisabhängig war, daß sie oft unmittelbar nach Infusionsstop aufhörte und daß auch bei Kindern, die einen systolischen Blutdruckanstieg zeigten, die Frequenz nicht unbedingt abfallen mußte.

Die Erweiterung des Ductus arteriosus und die Eröffnung der Lungenstrombahnen führt bei Kindern mit Rechtsobstruktion zu einer Volumenverteilung vom großen in den kleinen Kreislauf (MOCELLIN et al. 1978), dabei steigt reflektorisch der Widerstand im Systemkreislauf an und müßte zu einem reflektorischen Frequenzabfall führen, dies war aber nur bei neun Patienten zu beobachten, beim größten Teil der Patienten trat trotz wiedereröffnetem Ductus eine persistierende Tachykardie auf, wofür zum Teil auch der gleichzeitig stattfindende Volumenausgleich verantwortlich ist.

Für eine reflektorische Wirkung spricht aber, daß bei sechs Kindern, die nach PGE_1 bradykard wurden, auch gleichzeitig eine Hypertension über durchschnittlich 20mmHg Anstieg systolisch messbar war.

PGE_1 greift regulierende Zentren im Hirnstamm an — die Prostaglandine sind physiologisch wichtige Transmitter oder Regulatoren im ZNS — und kann so eine zentrale Tachykardie

verursachen (COCEANI 1974).

Fieber führt über eine erhöhte Entladungsfrequenz des Sinusknotens zu einer Steigerung der Herzfrequenz (Vgl. Abb. 7).

71% der Kinder mit Herzfrequenzanstieg hatten gleichzeitig eine Temperaturerhöhung.

Die zunehmende Normalisierung der Frequenz bei Dosisreduktion macht eine Langzeitinfusion möglich, sofern keine hohe Dosis aufrechterhalten werden muß.

Bei Kindern mit verminderter Lungendurchblutung kommen höhere Plasmakonzentrationen von PGE_1 über längere Zeit zustande, da das Hauptabbauorgan, die Lunge, minderperfundiert wird (OLLEY et al. 1980). Dadurch läßt sich erklären, warum diese dosisabhängige Nebenwirkung bei zyanotischen Kindern häufiger auftrat.

5.2. Tachypnoe - Bradypnoe

CARLSON hat mit Mitarbeitern (1969) eine zunehmende Hyperventilation mit zunehmender respiratorischer Alkalose bei PGE_1 -Infusion in gesunde Probanden bei steigender Dosis festgestellt und führt dies auf eine zentrale Stimulation des Atemzentrums zurück. Immerhin reagierten auch 60% von 94 unserer Patienten mit teilweise starker Tachypnoe und auch die zentral ausgelösten apnoeischen Anfälle bei einigen Patienten sowie Tierversuche von MAXWELL (1967) sprechen für eine zentralnervöse Wirkung.

Gleichzeitig hat PGE_1 auch einen, der Wirkung von Isoprenaline vergleichbaren bronchodilatatorischen Effekt, so daß Versuche mit PGE_1 als Aerosol zur Behandlung des Asthma bronchiale gemacht wurden (WENDT et al. 1972, KARIM et al. 1980). Die therapeutische Nutzung verbietet sich aber, weil PGE_1 gleichzeitig eine konstriktorische Wirkung auf den oberen Atemtrakt haben kann, die möglicherweise Ursache für die oberflächliche, hechelnde, hyperfrequente Atmung bei zwei unserer Patienten war. Auch gesunde Probanden hatten nach PGE -Infusion einen Druck auf den Thorax und Pharynxverengung verspürt (BERGSTRÖM et al. 1959).

Die zentrale Regulation der Atemfrequenz wird durch Parameter wie PO_2 , P CO_2 und pH-Wert beeinflusst, so daß ein

PO_2 -Anstieg und PCO_2 -Abfall, wie er nach PGE_1 meist eingetreten ist, reflektorisch zum Frequenzabfall führen müßte; bei neun Kindern war dies auch zu beobachten. Da bei fast allen anderen Kindern auch eine Verbesserung der Blutgase zu verzeichnen war, 57 von ihnen aber dennoch tachypnoisch wurden, muß dies als Hinweis auf den zentralen unabhängigen Prostaglandineinfluß angesehen werden.

Bei Frühgeborenen, deren Atemzentren noch stör anfälliger sind, muß deshalb eine besonders sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz angestrebt werden, schon im Hinblick auf die häufiger zu erwartenden Apnoen (s. S.66).

5.3. Hypertension - Hypotension

Im Tierversuch und auch bei menschlichen Versuchspersonen ergab sich ein ausgeprägter Blutdruckabfall, systolisch und diastolisch. (EULER 1936, BERGSTRÖM et al. 1959, CARLSON et al. 1969, WENDT et al. 1972, OLLEY et al. 1978).

Dies wird neben der Vasodilatation der peripheren Arterien auf eine Wiedereröffnung arteriovenöser Anastomosen zurückgeführt (CARLSON et al. 1969).

OKADA et al. (1974) haben Versuche mit normotensiven und hypertensiven Personen durchgeführt, wobei sich ein verstärkter Blutdruckabfall nur in der hypertensiven Gruppe einstellte. Er erklärt dies dadurch, daß der Großteil des Prostaglandins bei einer Lungenpassage abgebaut wird und dieser Mechanismus bei Hypertensiven möglicherweise vermindert ist. Es zeigte sich auch ein vermehrter Blutdruckabfall bei intraaortaler Applikation, was entweder zeigt, daß PGE eine vasodilatatorische Substanz aktiviert oder metabolisiert, die nicht in der Lunge abgebaut wird, oder im arteriellen System unterhalb der Lunge direkt aktiv wird.

Bei unseren Patienten trat aber im Verhältnis zur Applikationshäufigkeit i.v. und i.a. bei allen Kindern (72%:28%) keine häufigere Beeinträchtigung des Blutdrucks bei intraaortaler Anwendung auf.

Eine deutliche Hypotension konnte nur bei 24 von 99 Kindern beobachtet werden; bei der Mehrzahl der Kinder blieb der Blutdruck konstant und 16 Patienten reagierten mit Blutdruckanstieg auf PGE_1 . Wie ist das zu erklären? MOCELLIN et al. (1978) sind der Ansicht, daß durch die Umverteilung der Blutmenge durch den wiedereröffneten Ductus reflektorisch eine katecholamininduzierte Vasokonstriktion den Blutdruckabfall verhindert. Als überschießende Reaktion muß dies sogar zum Blutdruckanstieg führen können. Gleichzeitig wird durch Flüssigkeitsinfusion auch ein antihypotensiver Volumenausgleich erreicht.

Dosisabhängigkeit dieser Nebenwirkung war auch hier wieder deutlich, wobei offen bleibt, ob nicht auch ein Nachlassen der Vasodilatation, bzw. eine Erschöpfung der vasokonstriktiven Gegenregulation zum Ausgleich des Blutdruckes führte.

Postoperativ war ein signifikanter kurzfristiger Blutdruckabfall, der sich nach kurzer Zeit wieder normalisierte, deutlich messbar, der diastolische Wert wurde durch PGE_1 aber nicht beeinflusst.

Eine Erhöhung des Blutdruckes ist auch über eine direkte cardiale positiv inotrope Wirkung denkbar, die von β -Blockern nicht beeinflusst werden kann. (CARLSON et al. 1969)

Bei den Linksobstruktionen ist ein Blutdruckanstieg, sichtbar am erhöhten Urinfluß, der erwünschte PGE-Effekt und deshalb ein Parameter für den Erfolg der Therapie. Bei über der Hälfte der Kinder war der Blutdruck vor Therapiebeginn mit den nicht-invasiven Methoden nicht meßbar. Nach PGE_1 -Infusion kletterte der Blutdruck bei den meisten Kindern im Mittel auf 50 mmHg syst.

5.4. Wirkungen auf das Zentralnervensystem

In einer interessanten Studie an Neugeborenen mit PA untersuchten FARIELLO et al. (1977) die neurologischen Veränderungen während PGE -Behandlung. Der EEG-Befund ließ einerseits auf sedierende Wirkung bei niedriger Dosis schließen, andererseits zeigte sich bei höherer Dosierung in cerebellären und subcorticalen Anteilen eine excitatorische Wirkung. Diese Nebenwirkungen traten bei seinem Patientengut jedoch nur bei intravenöser Applikationsart auf, intraaortal infundierte Kinder zeigten keine Auffälligkeiten.

Daß Prostaglandine eine wichtige Rolle im ZNS spielen ist schon lange bekannt; im Tierversuch kann man durch intraventriculäre PGE-Injektion stuporöse Zustände provozieren, man kann die Nahrungsaufnahme hemmen, Reflexe unterdrücken und den Muskeltonus verändern. Am Hirnstamm beobachtet man eine Beeinflussung von zentralen, cardioregulativen Mechanismen, was sich in Blutdruckerhöhung, Tachykardie und antiarrhythmischen Effekten auf den Sinusknoten äußert. Außerdem zeigte sich nach PGE-Injektion ein schnelles Ansteigen der Körpertemperatur, was durch Antipyretika nicht verhindert werden konnte (COCEANI 1974).

Auch 50% unserer Patienten reagierten mit temporär begrenzten Fieberschüben, die sich weitgehend dosisunabhängig zeigten; möglicherweise wirken schon kleinste Mengen von PGE₁ pyrogen.

Bei vielen der wenige Tage alten Neugeborenen trat erst nach längerer Infusionszeit Fieber auf, der wahrscheinliche Grund dafür ist, daß die Fieberreaktion bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen noch nicht voll ausgereift sein kann (VEALE et al. 1978).

Die intraaortale Infusion führte bei unseren Kindern auch zu Temperaturerhöhung, wenn auch um etwa die Hälfte seltener als bei intravenöser Infusion, dennoch kann sie deshalb nicht als Methode der Wahl empfohlen werden, weil bei ihr wiederum andere Nebenwirkungen häufiger waren. (s.u.)

Einen Atemstillstand, der länger als 20 sec. andauert und/oder mit Bradykardie und Zyanose vergesellschaftet ist, bezeichnet man als apnoischen Anfall (AVERY 1981).

Normalerweise können Unreife, Untergewicht, Hypoxie, cerebrale Störungen oder Stoffwechselkrankheiten Apnoen auslösen. Bei Kindern mit schweren Herzfehlern ist die Anfallshäufigkeit erwartungsgemäß höher als bei gesunden Neugeborenen. Dennoch müssen die Apnoen der elf Kinder als prostaglandinabhängige Nebenwirkung angesehen werden, weil sie vorher und nachher - bis auf einen Fall - nicht mehr auftraten, und auch von anderen Autoren schon Apnoen nach PGE₁-Infusion beschrieben wurden (FARIELLO et al. 1977, SCHLEMAN et al. 1980, LEWIS et al. 1981).

Unter den apnoischen Patienten waren Früh- und Mangelgeborene nicht häufiger als Reifgeborene vertreten, der

mögliche Grund liegt darin, daß diese Patientengruppe zu 78% maschinell beatmet wurde, und deshalb eventuelle Anfälle maskiert wurden. Auch hier erwies sich die intraaortale Applikation wieder als nebenwirkungsärmer.

Insgesamt läßt sich bemerken, daß die Apnoe eine durchaus häufige und ernstzunehmende Nebenwirkung darstellt, die ständige Überwachung und Intubationsbereitschaft bei der Therapie mit PGE_1 nötig macht.

Krampfanfälle und Zitterigkeit, Störungen des Muskeltonus und abnorme Muskelbewegungen sowie andere neurologische Auffälligkeiten konnten immerhin bei insgesamt 43 Kindern, das sind 29% beobachtet werden. In einer Untersuchung von 308 Kindern mit zyanotischen Herzfehlern wurde die Häufigkeit von neurologischen Auffälligkeiten mit 12,7% angegeben, wobei Krampfanfälle die häufigsten Komplikationen bei Neugeborenen waren (SCHMALTZ et al. 1980).

Man kann fünf Anfallsgrade bei Neugeborenen unterscheiden (nach AVERY 1981):

1. leichte, z.B. Nystagmus, Augenrollen, Mundzuckungen, tonisches Gliederstrecken, "Schwimmbewegungen"
- häufig bei Frühgeborenen.
2. multifokale klonische Anfälle, d.h. klonische Bewegungen eines oder mehrerer Extremitäten, alternierend
- sehr häufig bei hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien
3. fokale klonische Anfälle, die genau lokalisiert sind und gewöhnlich nicht mit Bewußtlosigkeit verbunden sind
- bei metabolischen Hirnschädigungen u.a.
4. tonische Anfälle, als Streckspasmen mit Pupillenveränderungen, oder mit klonischen Bewegungen gekoppelt
- bei Neugeborenen mit intraventrikulären Blutungen
5. myoklonische Anfälle, meist synchronisierte vereinzelte oder multiple Muskelspasmen.

Die Diagnosen sind im einzelnen nur mit Hilfe des EEGs zu stellen, das bei unseren Patienten unmittelbar nicht abgeleitet werden konnte.

Die Ätiologie, die die Prognose entscheidend bestimmt, ist vielgestaltig, angefangen von perinatalen Komplikationen über metabolische Störungen zu Infektionen, Blutungen und angeborenen Defekten. Wichtiger Auslösemechanismus ist die Hypoxie.

Deutlich häufiger trat diese Nebenwirkung bei jungen Mangel- und Frühgeborenen auf, so daß eine eindeutige Abhängigkeit von Prostaglandin schwer beweisbar ist, zumal auch bei niedrigen Dosen noch vereinzelt Krampfanfälle auftraten. Fünf Kinder krampften aufgrund von Hämorrhagien des Gehirns, woran PGE_1 auch ursächlich beteiligt sein könnte.

Es gibt Berichte über eine epileptogene Wirkung von Prostaglandinen bei Erwachsenen (LYNEHAM 1973), und auch andere Autoren haben bei Neugeborenen nach PGE_1 -Infusion Krämpfe beschrieben (LEWIS et al. 1981).

Es erscheint wahrscheinlich, daß PGE_1 und PGE_2 an mehreren Stellen des ZNS interferieren, ob aber die Reaktionen auf PGE aufgrund einer direkten Wirkung oder aufgrund von induzierten örtlich begrenzten Zirkulationsstörungen zustande kommen sei dahingestellt (FARIELLO et al. 1977).

Eindeutiger als Krämpfe läßt sich Muskelzittern der Prostaglandinwirkung zuordnen. Ein gleichmäßiger feiner Tremor war oft gleich nach Infusionsbeginn sichtbar, vor allem im höheren Dosisbereich, unabhängig von der Applikation.

Als typische Kleinhirnsymptome traten Nystagmus in einem Fall und Muskelhypotonie in drei Fällen auf, während der Tremor und Grimassieren sowie vegetative Begleitsymptome wie Hypersalivation und Würgen in je einem Fall auf Störungen des extrapyramidalen Systems hindeuten.

Die Beurteilung, ob PGE_1 Hirnblutungen verursachen kann, ist äußerst schwierig, und es existieren meines Wissens auch keine diesbezüglichen Hinweise aus Tierversuchen.

Man muß aber annehmen, daß bei intraaortaler Applikation mit der Katheterspitze im Aortenbogen hohe PGE_1 -Konzentrationen in die Carotiden und Hirnarterien gelangen, dennoch traten Hirnblutungen nur bei einem Kind mit NAK auf. Bei den zehn Kindern mit intravenöser Infusion bestand in neun Fällen eine Lungenminderperfusion und deshalb ein erniedrigter PGE_1 -Abbau. Ein Angriffspunkt wären die Gefäßwände (s.u.)

oder eine Beeinflussung der Gerinnung bzw. Blutungszeit, was zu petechialen Blutungen, die in einem Fall autoptisch nachgewiesen wurden, führen kann. Wie bei den nicht-herzkranken Neugeborenen war auch bei uns die Anzahl der Hirnblutungen bei Frühgeborenen erhöht (das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 37,5 SSW), betroffen waren auch fast nur Kinder, die jünger als eine Woche waren, und die Mehrzahl der Kinder waren schon vorher in kritischem Zustand.

Die Inzidenz von Hirnblutungen lag vor PGE-Anwendung sogar noch höher, damals war aber die Intensivtherapie als protektive Maßnahme noch nicht so weit fortgeschritten, so daß heute die Inzidenz in jedem Falle niedriger wäre. SCHMALTZ gibt eine Häufigkeit von 10% (1972-1980) bei zyanotischen Kindern an. Es gibt keinen eindeutigen pathogenetischen Hinweis, warum und wieso Hirnblutungen auftraten, hypoxische Anfälle, Verminderung der Gerinnungsfaktoren, gesteigerte Viskosität des Blutes sind mögliche Ursachen. Da PGE_1 die Sauerstoffsättigung bessert und einer Hypoxie entgegenwirkt, kann man sogar schützende Wirkung vor dem cerebralen vaskulären Insult vermuten, dennoch ist ungeklärt ob nicht der Anteil von 7,5% der Kinder mit Hirnblutungen ohne PGE_1 bei der jetzigen Intensivtherapie niedriger wäre. Weitergehende Untersuchungen über diese schwerwiegende mögliche Nebenwirkung sind jedenfalls erforderlich.

5.5. Schädigung der Gefäßwände

Die Erweiterung der Hautgefäße führt zu umschriebener Rötung eines Hautbezirks, wie man leicht selber durch Reiben ausprobieren kann. Unvorbereitet war ich auch konsterniert, als ich das erste Mal ein Kind mit hochrotem Kopf nach PGE_1 -Infusion gesehen habe, doch zeigte sich diese Nebenwirkung in jedem Fall als flüchtig und das Befinden der Kinder nicht wesentlich beeinträchtigend. Die Versuchspersonen von BERGSTRÖM et al. (1959) empfanden ein Wärme- und Druckgefühl im Kopf und zeigten dieselben Flushs.

Will man diese Nebenwirkung vermeiden, sollte man schnell die Dosis reduzieren oder den Infusionsort vom arteriellen zum venösen Katheter wechseln, dennoch trat die Hautrötung auch bei i.v. Applikation auf. Ist die Dilatation aber so profund, daß Serum ins Interstitium austritt, kann man deutliche Ödeme tasten. Sicher auf PGE zurückzuführen war dies Phänomen jedoch nur in einem Fall bei hoher Dosis und NAK, der andere Patient, der über lange Zeit Ödeme zeigte, hatte wohl ursächlich eine starke Herzinsuffizienz.

Nachdem Neugeborene mit Pulmonalatresie ein reduziertes Lungengefäßbett mit dünnwandiger glatter Muskulatur besitzen, muß nach MOCELLIN et al. (1978) bezweifelt werden, ob PGE₁ eine wirklich effektive Gefäßdilataion mit verbesserter Oxygenierung erreichen kann. Im Gegensatz dazu zeigte es sich in der vorliegenden Arbeit von HAWORTH und Mitarbeitern (1980), daß als erstaunlichster Effekt bei PGE₁-Langzeitinfusion eine Mediaverminderung mit Lumenerweiterung sich bildete und mit einer Wiedereröffnung von peripheren Arterien sich der Lungendurchfluß besserte.

Als Erklärung für die Muskelverminderung kann man die Kollagenminderproduktion der Haut- und Lungenfibroblasten durch eine Entdifferenzierung dieser Zellen nach PGE₁ Applikation ansehen, genaueres ist aber noch nicht bekannt. Bei der histologischen Untersuchung waren auch weniger spezialisierte Zellen in die Media eingestreut, was normalerweise nicht vorkommt.

Bei der Anpassung an das extrauterine Leben findet eine Mediaverschmälerung statt; Prostaglandin scheint diesen Mechanismus, wenn es kurz nach der Geburt gegeben wird, zu übersteigern. Die daraus resultierende Gefahr der Aneurysmabildung und Gefäßruptur liegt auf der Hand.

Da diese Nebenwirkung von der Dauer und Dosis abhängig war, d.h. Kinder, die gleich lange Infusionen mit ähnlicher Dosis erhalten hatten, auch die gleichen Strukturveränderungen zeigten, diese Veränderungen noch bis zu 13 Tagen nach Absetzen von PGE₁ deutlich waren und auch eine vermehrte Gefäßpermeabilität feststellbar war, sollte von einer Langzeitinfusion abgesehen werden.

Eine erweiterte Indikation ergibt sich aber aus diesem histologischen Befund: der Einsatz von PGE_1 bei Neugeborenen mit abnorm erhöhtem Lungengefäßwiderstand.

Die Lungenarterienveränderungen scheinen aber nur auf PGE_1 beschränkt zu sein, denn HAWORTH und SILOVE (1981) untersuchten in einer vergleichbaren Studie die Lungen von zwei Kindern, die 76 und 126 Tage lang oral appliziertes PGE_2 in Dosen von höchstens 125 $\mu\text{g/h}$ bis auf 16 $\mu\text{g/h}$ heruntergehend erhalten hatten. In beiden Fällen wurde die Offenhaltung des Ductus erreicht, jedoch keine prostaglandinabhängigen Schäden an den Gefäßwänden entdeckt. Die Autoren empfehlen deshalb PGE_2 dem PGE_1 vorzuziehen, doch vermag PGE_2 den Lungengefäßwiderstand nicht in dem Ausmaß zu senken als PGE_1 - im Tierversuch führte PGE_2 sogar zur Widerstandserhöhung (LEWIS et al. 1972) - andererseits waren die Plasmakonzentrationen von PGE_2 -oral im Mittel sicherlich auch geringer als von PGE_1 -parenteral.

Wenn Kinder mit PA oder TGA und ähnlichen Vitien ohne Septumdefekte und ohne Prostaglandinbehandlung die ersten Wochen überleben, muß man an einen persistierenden Ductus denken, der nicht aufgrund der niedrigen Oxygenierung des Blutes, sondern als eigenständige primäre Anomalie besteht (GITTENBERGER - DE GROOT 1977). Histologisch zeigen sich bei diesen Ductustypen keine einheitlichen Bilder, nur eine eigentümliche Vermehrung von elastischen Fasern in der Intima und Media und eine unter dem Endothel liegende elastische Lamina. Manchmal ähnelt die Ductuswand eher einer elastischen Arterie als einer Arterie vom muskulärem Typ - dem normalen Bild eines Ductus kurz nach der Geburt -. Erstaunlich ist, daß PGE_1 bei diesem pathologischen Ductustyp keine Veränderungen hervorruft, ganz egal in welchem Alter es gegeben wird. Dennoch zeigten auch die Kinder mit persistierendem Ductus deutlich höhere O_2 -Sättigungen. Die Ursache der Schäden beim normalen Ductus ist spekulativ; möglicherweise eine erhöhte Gefäßpermeabilität, dazu ein in einigen Fällen erhöhter Blutdruck bei vermindertem Gefäßtonus sind Gründe für die Ödembildung und Lacerationen (GITTENBERGER - DE GROOT 1978).

Das Ausmaß der postmortalen Schäden an den Präparaten zeigt auch, daß PGE_1 den Ductus empfindlicher und zerstörbarer macht, eine Tatsache, die der Chirurg bei der Operation berücksichtigen muß und die bei einem Kind wahrscheinlich für den Tod verantwortlich war!

Auch diese Nebenwirkung war dosis- und zeitabhängig, bei kurzzeitiger Anwendung sind sicherlich keine Nebenwirkungen zu erwarten.

Angesichts dessen, daß erst ein Fall über Schädigung der Hirngefäße vorliegt, läßt sich keine eindeutige prostaglandinabhängige Nebenwirkung beweisen. Derartige Schäden können aber durch daraus resultierende Hämorrhagien zu lebensbedrohlichen Situationen führen - ein Grund diesem Punkt weiterhin Aufmerksamkeit zu schenken.

5.6. Wirkung auf den Knochenstoffwechsel

PGE stimuliert die Resorption von Knochengewebe - PGE_1 weniger als PGE_2 - durch Interaktion mit der Kollagensynthese der Osteoblasten. In hohen Konzentrationen ist auch ein Calcitonin-ähnlicher Effekt möglich (DIETRICH et al. 1975).

Im Hundeversuch mit hohen Dosen PGE_2 über 90 Tage zeigte sich subperiostal und endostal neues Knochengewebe (Studie der Fa. UPJOHN, Kalamazoo 1981).

Die von den japanischen Autoren beobachteten Hyperostosen waren ähnlich dem von CAFFEY (1946) beschriebenen Syndrom der corticalen Hyperostosen, andere Krankheiten als Ursachen wurden ausgeschlossen. Die radiologisch befallenen Knochen waren die langen Röhrenknochen und Rippen, äußerlich erkenntlich durch Weichteilschwellungen. Histologisch zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die alkalische Phosphatase (gesamt) war im Serum in einem Fall auf 350 U/l, in zwei Fällen aber auf über 2000 U/l angestiegen; es wurden keine Isoenzyme differenziert.

(Normbereich alkal. Phosphatase: 125-320 U/l)

Die Dauer der PGE -Infusion ging von 37-130 Tagen. Alle Veränderungen erwiesen sich als reversibel.

Daß diese Veränderungen bei uns nicht aufgetreten sind, liegt sicherlich daran, daß die Japaner mit höheren Dosen arbeiten. ABE schreibt von 0,02-0,08 µg/kg/min, UEDA gab 42 Tage lang 0,05 µg/kg/min bis er auf 0,01 µg/kg/min reduzierte. Unsere Erhaltungsdosis liegt aber bei 0,01-0,003 µg/kg/min und darunter, auch werden die Kinder bei uns eher einer Operation zugeführt.

In vitro kann PGE₁ die Freisetzung von Calcium in fetalen Knochenkulturen bewirken (KLEIN et al. 1970), in vivo konnte bei uns kein Anstieg der Serumcalciumkonzentration festgestellt werden, wahrscheinlich weil keine ausreichend knochenwirksamen Dosen zustandekommen.

5.7. Wirkung auf das Gerinnungssystem

Prostaglandine der E-Gruppe sind im Tierversuch und isoliertem Humanplasma wirksame Thrombozytenaggregationshemmer, bei gesunden Versuchspersonen in vivo konnten CARLSON et al. (1968) jedoch keine Aggregationshemmung nachweisen.

In unserem Fall ergab sich eine signifikante Thrombozytenverminderung, die Anzahl der Thrombozyten lag aber noch im Normbereich (100 - 300 T/mm³). Ist der Blutplättchenrückgang auf PGE₁ zurückzuführen, oder aber bei Kindern mit zyanotischen Vitien normalerweise schon zu erwarten?

SCHREIBER et al. (1981) beschreiben eine reversible erworbene Thrombozytopathie bei zyanotischen Kindern, die u.a. auch durch eine zunehmende Thrombozytopenie gekennzeichnet ist. Bei den schwerkranken Kindern besteht eine Hypoxie und reaktiv eine zunehmende Polyglobulie, gleichzeitig werden evtl. aufgrund eines hypoxischen Leberschadens Produktionsstörungen der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren angenommen.

IOLSTER (1970) fand in einem Patientenkollektiv von Kindern mit zyanotischen Vitien die Thrombozyten und Fibrinogen

signifikant erniedrigt, Thrombinzeit, Quicktest und Blutungszeit aber normal. Nach GÖBEL (1981) findet man bei 36% dieser Kinder eine Thrombozytopenie und bei 20% eine Erniedrigung der part. Thrombinzeit, Prothrombinzeit und des Faktors VIII, in 10% einen Fibrinogenmangel, bei 20-30% Hinweise auf eine Verbrauchskoagulopathie oder Hyperfibrinolyse. Man betrachtet dies als physiologischen Regulationsmechanismus, der bei Polyglobulie Thrombosen verhindern soll.

Das Verhältnis zyanotische zu azyanotischen Kindern (72%:28%) war aber gegenüber dem Gesamtverhältnis (78:19) nicht zugunsten der zyanotischen Kinder verschoben, und dies mag wohl auch an der geringen Anzahl der Kinder liegen, bei denen vor und nach PGE_1 -Behandlung das Gerinnungssystem überprüft wurde.

Erstaunlich war vor allem der Abfall der Thromboplastinzeit von 0,6 auf 0,3, bei Kindern mit starker Polyglobulie sind aber meßtechnische Artefakte möglich (THIES 1981).

Es ergibt sich nach meiner Auffassung kein Grund, einzelne pathologische Gerinnungswerte der PGE_1 -Anwendung zuzuschreiben, weil auch bei unbehandelten vergleichbar schweren Vitien mit zunehmender Hypoxie eine zunehmende Hämostasestörung vorliegt.

Noch weniger sehe ich einen Zusammenhang zwischen Verbrauchskoagulopathie und PGE_1 Applikation, erstens wegen der nur geringen PGE -Behandlungsdauer, zweitens weil in sechs von sieben Fällen eine andere Ursache für die Störung gefunden wurde, und drittens weil Hypoxie mit Azidose und den daran anknüpfenden pathophysiologischen Mechanismen eine Verbrauchskoagulopathie fördern, PGE_1 aber in den meisten Fällen durch verbesserte Sauerstoffsättigung dem entgegenwirkt.

5.8. Selten aufgetretene Nebenwirkungen

Fünf Kinder (3%) zeigten mehr oder weniger diarrhoeische Symptomatik. Eine Nebenwirkung, die von anderen Autoren auch schon beschrieben wurde (LEWIS et al. 1981). Ein Kind entwickelte Obstipation.

PGE wirkt auf den Darmtrakt einmal durch Hemmung der Peristaltik, was nur die Obstipation erklären könnte, zum anderen durch verminderte Resorption und vermehrte Wasser- und Salzsekretion im Dünndarm - was die Diarrhoen erklären könnte. Auch scheinen Prostaglandine bei der bakteriell ausgelösten Diarrhoe als Mediatoren zu wirken (OCCIPINTI 1978).

SCHLEMAN et al. (1980) berichten einmal von aufgetretener Hyperglykämie, wahrscheinlich weil die Katheterspitze in die Lebervenen gerutscht ist, wir konnten keine derartigen Beobachtungen machen.

Das Kind, das während der gesamten PGE₁-Infusion ventrikuläre Extrasystolen zeigte, verstarb leider kurz nach Infusionsstop, so daß der weitere Verlauf nicht bekannt ist, dennoch ist eine arrhythmische Wirkung von PGE₁ eher unwahrscheinlich, weil es zentral antiarrhythmisch wirkt (COCEANI 1974). Ein anderes Kind hatte die Extrasystolen noch Tage nach Infusionsstop. Schwierig ist die Einordnung von Infektionen als mögliche Nebenwirkungen. KUGLER et al. (1978) beobachteten eine erhöhte Inzidenz an Sepsis bei postoperativ verstorbenen Kindern, die vorher mit PGE₁ behandelt worden waren und keine Antibiotika erhalten hatten.

Unsere Patienten bekamen zu 50% prophylaktisch Antibiotika der Cephalosporin- und Penicillingruppe. Bei zehn Kindern entwickelte sich an die PGE₁-Behandlung anschließend eine septische Infektion, bei vier Patienten trotz Prophylaxe. Fünf der Kinder waren als Frühgeborene besonders infektionsgefährdet, aber nur drei der zehn Kinder bekamen PGE₁ länger als drei Tage. Das Infektionsrisiko ist ohnehin durch lang liegende Katheter, trotz guter Pflege, erhöht. KUGLER empfiehlt auf jeden Fall, vorsorglich Antibiotika zu geben. In der Zeit vor PGE₁-Einsatz kam es bei 56 von uns behandelten Neugeborenen mit zyanotischen Vitien vier mal zu septischen Infektionen (7%), die Inzidenz ist also praktisch gleich groß, bei allerdings niedrigerer Fallzahl, mit den Sepsisfällen unter PGE₁-Behandlung.

LEWIS (1981) gibt an, daß bei 3% der Kinder Niereninsuffizienz oder Nierenversagen aufgetreten ist - bei uns unmittelbar unter oder kurz nach PGE₁ in keinem Fall. Da diese

Komplikation aber bei Kindern mit Obstruktion im großen Kreislauf häufiger war, liegt ein Zusammenhang mit der Grundkrankheit durch Minderperfusion der unteren Körperhälfte nahe.

MAESEN et al. (1981) berichtet über ein Kind, das während der PGE_1 -Infusion Steifheit in den großen Gelenken zeigte und in einem Fall ein rechtsventrikulärer infundibulärer Spasmus auftrat, der zu plötzlicher Zyanose führte.

LEWIS et al. (1981) berichten über aufgetretene leichte Hämaturie, die über die Infusionsdauer hinaus anhielt, Serumkreatinin war im Normbereich, insgesamt wurde das Kind 29 Tage infundiert.

BURCKART et al. (1981) berichten über die Besetzung der Plasma-Reserve-Bilirubin-Bindungskapazität des Albumins durch PGE_1 und halten eine Beteiligung von PGE_1 an der Entwicklung des Kernikterus bei gefährdeten Kindern nicht für ausgeschlossen, derartige Fälle sind aber noch nicht bekannt.

SONE et al. (1981) berichten über Hirsutismus und Depilation nach PGE_1 -Langzeitinfusion.

5.9. Abhängigkeit der Nebenwirkung von der Dosis

Bei hoher Anfangsdosierung über $0,1 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ zeigten 94% der Kinder eine oder mehrere Nebenerscheinungen, besonders auffallend waren hier die Hauterytheme bei intraaortaler Infusion. Dosisreduktion auf $1/10$ bis $1/15$ führte in praktisch allen Fällen zur Milderung bis zum Verschwinden der Erscheinungen. Dosisreduktion ist aber nur möglich, wenn sich die O_2 -Sättigung nicht verschlechtert, und man wird hier abwägen müssen, was für das Kind bedrohlicher ist, die Nebenwirkung oder die stärkere Hypoxie.

Als eindeutig dosisabhängige Nebenwirkungen erwiesen sich: Tachykardie, Tachypnoe, Hypertension und Hypotension, Hauterythem, Muskelzittern, Hyperostosen, Gefäßschäden.

Als im therapeutischen Bereich dosisunabhängig waren:

Fieber, Krampfanfälle, Diarrhoen .

Nebenwirkungen, die nur im niedrigsten Dosisbereich nicht mehr auftraten waren: Apnoen und Ödeme.

5.10. Abhängigkeit von der Grundkrankheit

Bei Kindern mit verminderter Lungenperfusion traten häufiger Nebenwirkungen auf. Man kann dies als Dosisproblem interpretieren, denn bei Kindern mit PA, hochgrad. PS, TA oder Fallot zirkulieren wegen der Lungenminderperfusion im Systemkreislauf höhere PGE_1 -Konzentrationen, da die Lungenpassage, die den Hauptabbauweg von PGE darstellt, vermindert und verzögert ist.

5.11. Abhängigkeit vom Applikationsort

Sowohl intravenöse, als auch intraarterielle Infusion haben spezifische Nebenwirkungen bevorzugt verursacht, die Hautgefäßdilatation war eindeutig intraaortal häufiger, die ZNS-Erscheinungen einschließlich Fieber traten öfter bei intravenöser Infusion auf. Wenn möglich sollte man bei Auftreten einer dieser Nebenwirkungen einen Infusionsortwechsel vornehmen. Die häufigsten cardialen und respiratorischen Nebenerscheinungen erwiesen sich als unabhängig vom Applikationsort.

5.12. Beziehung der Nebenwirkungen zu Alter und Gewicht

Aus Abb. 26 ergibt sich ein häufigeres Auftreten der unerwünschten Erscheinungen bei untergewichtigen Kindern, z.B. Früh- und Mangelgeborenen. Auch zeigten Neugeborene, die kurz nach der Geburt schon PGE_1 erhalten mußten, mehr Nebenwirkungen als ältere Neugeborene. Die Fallzahlen wiesen aber große Differenzen auf, so daß sich kein statistischer Beweis erstellen läßt.

Die lebensbedrohlichen Erscheinungen, wie Apnoe, traten bei den jungen Neugeborenen und Frühgeborenen häufiger auf, so daß diese Gruppe sehr sorgfältiger Überwachung während der PGE_1 -Infusion bedarf.

5.13. Diskussion der Langzeitinfusion mit PGE_1

Langzeitinfusionen sind nur möglich bei niedriger Dosis, um schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Knochenveränderungen, Schäden an den Gefäßwänden sowie zentralnervöse Störungen zu vermeiden.

Dennoch gibt es auch keine Bedenken bei extrem kleinen, unreifen Neugeborenen PGE_1 therapeutisch einzusetzen (PITLICK et al. 1981) sofern man ausprobiert, welche minimale Dosis gerade noch den Ductus offen hält.

Einige Autoren haben über Erfolge bei der oralen Anwendung von PGE_2 über mehrere Wochen berichtet (SILOVE et al. 1981, COE et al. 1982). Man reduzierte die Initialdosis von 30-45 $\mu\text{g/kg/h}$ auf 3 $\mu\text{g/kg/h}$. An Nebenwirkungen traten anfänglich Bradykardie, Apnoe und deutlich häufiger vorübergehende Diarrhoen als bei parenteraler Applikation auf, in einem Fall sogar so stark, daß auf i.v. Infusion umgestiegen werden mußte. Die parenteral so häufigen Nebenwirkungen, wie Fieber, Hypotension, Muskelzittern u.a. traten nicht auf. Die einzige Schwierigkeit besteht darin, gleichmäßige Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten, deswegen wurden die Tabletten zuerst stündlich gegeben und in den meisten Fällen durften höchstens zwei Stunden als Intervall gelassen

werden, da sonst die arterielle O_2 -Sättigung rapide zurückging - Grund dafür ist die schnelle Metabolisierung in der Lunge.

Angesichts der ungesicherten Resorptionsquote, des schwankenden Wirkungsspiegels und der noch ungeklärten Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt wurde diese Applikationsform bei uns nicht eingesetzt.

Eine wichtige Nebenwirkung, die Schädigung der Pulmonalarterienwand, scheint bei PGE_2 -oral nicht aufzutreten (s.S. 68). Ductus und Knochenveränderungen sind noch nicht untersucht.

5.14. Mortalität

Von den 145 Kindern sind leider 69 (48%) verstorben, und 76 (52%) haben zumindest den Beobachtungszeitraum überlebt. Die meisten Kinder verstarben postoperativ, als PGE_1 schon längere Zeit abgesetzt war.

Es ergibt sich die Frage, ob der Tod eines oder mehrerer Kinder auf PGE_1 zurückgeführt werden kann.

PGE_1 hat den meisten Kindern zum Überleben verholfen trotz vieler, teils bedrohlicher Nebenwirkungen. Daß kein Kind unmittelbar an den Nebenerscheinungen verstorben ist, ist ein Verdienst der Intensivtherapie, der ja auch die Anwendung von PGE_1 vorbehalten ist. Abgesehen von den noch ungeklärten möglichen, aber wenig wahrscheinlichen Nebenwirkungen, wie Hirnbluten, Sepsis und Verbrauchskoagulopathie muß aber ein Todesfall unmittelbar auf PGE_1 zurückgeführt werden: Der intraoperative Tod eines Kindes aufgrund einer Schädigung der Ductuswand, welche zur Ruptur führte.

6. Zusammenfassung

Bei 145 Kindern im Alter von einem halben Tag bis zu neun Monaten wurden die Nebenwirkungen bei der Therapie mit Prostaglandin E_1 retrospektiv untersucht.

PGE_1 wird zur Offenhaltung des Ductus Botalli bei Neugeborenen eingesetzt. Ein offener Ductus bewirkt bei Kindern mit verminderter Lungendurchblutung, die z.B. an einer schweren Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie leiden, einen verbesserten Lungendurchfluß oder bei Kindern mit Transposition der großen Arterien einen lebensnotwendigen Shunt zusätzlich zum Foramen ovale.

Bei Kindern mit Obstruktion im großen Kreislauf, z.B. präduktaler Aortenisthmusstenose oder Aortenklappenstenose, wird über den offenen Ductus eine bessere Durchblutung der unteren Körperhälfte erreicht, erkenntlich an gesteigertem Urinfluß und deutlicheren Femoralispulsen.

Die ubiquitäre Wirksamkeit der Prostaglandine führt zu zahlreichen spezifischen Nebenwirkungen, die sich bei 86% unserer Kinder zeigten:

Vor allem Tachykardie und Tachypnoe sowie, allerdings weniger häufig, Blutdruckanstieg und Blutdruckabfall sind gleich nach Infusionsbeginn zu beobachten.

Der Einfluß auf das Zentralnervensystem äußert sich bei den meisten Kindern in vorübergehendem Fieber, vereinzelt traten Muskelzittern, Störungen des Muskeltonus und andere neurologische Auffälligkeiten auf.

Besonders ernst zu nehmen sind apnoische Anfälle, die bei 7,5% der Kinder auftraten, und die Intubationsbereitschaft erfordern. Auch die Häufigkeit von Krampfanfällen war unter PGE_1 erhöht. Bei 7,5% der Patienten traten Hirnblutungen auf; ein kausaler Zusammenhang mit der PGE_1 -Therapie muß aber in Frage gestellt werden, da unbehandelte Neugeborene mit zyanotischen Herzfehlern eine eher höhere Inzidenz an Hirnblutungen aufweisen.

Deutlich zeigt sich eine erweiternde Wirkung auf die Hautgefäße, was sich in vorübergehendem Flush äußert, in einem Fall mußten schwere Ödeme der Prostaglandintherapie zugeschrieben werden.

Histologische Untersuchungen an den Lungengefäßen und am Ductus Botalli nach Prostaglandininfusion zeigten auf - fällige Gefäßveränderungen, die zur Aneurysmbildung und zu Rupturen führen können.

Auch je ein Fall von Schädigung der Hirnarterien und ausgeprägten Verkalkungen der Koronargefäße sprechen gegen eine langfristige Anwendung von PGE_1 .

Von anderen Autoren werden Hyperostosen vornehmlich der langen Röhrenknochen nach Langzeitinfusion beschrieben. Inwieweit der beobachtete Abfall der Thrombozyten und der Gerinnungsfaktoren auf die Grunderkrankung oder auf PGE_1 zurückzuführen sind muß offen bleiben.

Vereinzelt traten Diarrhoen auf.

Um einer Sepsis, an deren Entstehung PGE_1 möglicherweise beteiligt sein könnte, vorzubeugen, wird von einem Autor die prophylaktische Gabe von Antibiotika empfohlen.

Die meisten Nebenwirkungen waren eindeutig dosisabhängig: Die Anfangsdosis von $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ sollte, wenn der therapeutische Effekt eintritt, möglichst schnell auf $1/10$ bis $1/15$ Werte gesenkt werden - dabei bleibt der Ductus in den meisten Fällen auch offen - und die Nebenwirkungen gehen deutlich zurück.

47% der Kinder verstarben leider, angesichts der Schwere ihrer Grundkrankheit. Bis auf einen intraoperativen Todesfall, der möglicherweise durch eine PGE_1 - Nebenwirkung ausgelöst wurde, hat PGE_1 den meisten Kindern zum Überleben verholfen und wird, wenn man Nebenwirkungen kennt und beachtet, zu einem wirksamen Notfallmedikament der Kinderkardiologie.

7. Abkürzungen

PGE	Prostaglandin E
SSW	Schwangerschaftswoche
m	männlich
w	weiblich
AF	Atemfrequenz
HF	Herzfrequenz
RR	Blutdruck
NAK	Nabelarterienkatheter
NVK	Nabelvenenkatheter

Statistik

MW	Mittelwert
s	Standardabweichung
s ²	Varianz
s _x	Standardfehler des Mittelwertes
t	Prüfmaß
p	Irrtumswahrscheinlichkeit

Herzfehler

PA	Pulmonalatresie
PS	Pulmonalstenose
AS	Aortenstenose
TA	Trikuspidalatresie
TGA	Transposition der großen Arterien
Fallot	Fallotsche Tetralogie
SV	singulärer Ventrikel
AV-Kanal	Atrioventrikularkanal
HLH	Hypoplastisches Linsherzsyndrom
DORV	Ursprung beider gr. Arterien a.d. re.Ventrikel
Ebst.	Ebsteinsche Anomalie
AoVs	Aortenklappenstenose
AoIst	Aortenisthmusstenose
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ASD	Vorhofseptumdefekt
IVS	intaktes Ventrikelseptum
PFO	persistierendes Foramen ovale
PFC-Syndrom	Persistenz der fetalen Zirkulation
BAS	Ballonatrioseptostomie
AA	Aortenatresie
MA	Mitralatresie

8. Tabellen

8.1. Patientengruppen

Pat.	Ge- schl.	Gew. kg	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf- ort	Inf. dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Al.M.	m	3,8	40	Ebstein, PA, VSD	2d	NVK	23d	----	Exanthem, Fieber	Herz-Kreislauf- vers.
Au.J.	m	3,5	39	PFC-Syndr.	1d	NVK	2h	----	Mekoniumaspir.	respir. Insuff.
Bi.A.	w	3,4	41	AS, VSD	3d	p.v.	44h	----	Krampfanfälle	Colimeningitis
Bi.F.	m	3,9	42	PA, IVS	2d	NVK	17h	Brock'sche Spr.	Tachykardie	lebend
Ba.E.	m	3,3	41	PA, VSD	2d	NAK	182h	aortopulm. Proth., Shunt	Grimassieren	verst. 3. Re op.
Bu.H.	w	3,3	41	PA, IVS	12d	p.v.	90h	Brock'sche Spr.	----	lebend
Br.M.	m	3,4	39	PS, IVS, ASD	1d	NAK	7d	Brock'sche Spr.	Exanthem	lebend
Bu.B.	w	2,6	38	PA, VSD	1d	NAK	62h	aortopulm. Shunt	Extrasyst., Enterocolitis	lebend
Ba.M.	m	4,0	42	PA, IVS, Myocard- Sinusoide	3d	NVK	6h	Goretex, Shunt	----	lebend
Be.M.	w	3,1	41	PA, TA	1d	NVK	22h	Waterston Shunt	Würgereize, Zittern	lebend
Ba.O.	m	3,7	41	PA, VSD	1d	NVK	30h	aortopulm. Shunt	----	lebend
Ba.M.	m	3,0	40	HLH, AA	1d	NAK	2,5h	----	PGE nach Diagno- se abgestellt	
Bi.M.	w	3,4	40	PA, IVS	1d	NVK	48h	----	Apnoen	Herz-Kreislauf- vers.
Bu.C.	w	2,8	37	prädikt., AaIst	9d	z.v.	24h	Resektion d. Stenose, Ductus- ligatur, Bände- lung d. Art. pulm.	Ductusschädi- gung	Exitus intraop.
Br.G.	w	3,2	40	Fallot, Tris. 21	12d	z.v.	12h	Op. abgelehnt	----	mit 4 Mon. verst.

Pat.	Geschl.	Gew. kg	SSW Diagnose	Al-ter	Inf.-ort	Inf.-dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Br.A.	w	3,2	40 prädukt. AaIst	3d	NVK	15h	Res.d.Sten., Ductuslig., Bänd.d.Art.pulm.		lebend
Br.N.	w	2,7	39 Fallot, valv. PS	4d	NAK	1h	Brock'sche Spr.		lebend
Bü.N.	w	3,6	40 krit. PS	5d	z.v.	7,5h	Brock'sche Spr.		lebend
Be.J.	m	3,2	? DORV, unterbr. Aortenbogen	2d	NAK	35h	Bänd.d.Art.pulm. Zittern Resekt.d.Stenose		lebend
Br.?	m	4,2	42 PA+s.v.+TGA ASD II	1d	NAK	8h	aortopulm.Proth. Apnoe Shunt	intraop.Herz-Kreislaufvers.	lebend
Cr.A.	m	2,9	? PS,TGA,Dextrocardie	2d	NVK	94,5h	Bialock-Taussig Anast.	Apnoe	lebend
Ce.Z.	m	3,2	? PA, SV, TGA Dextrocardie	2d	NAK	33h	----	Hirnblutung, v.a. An Hirnblutung Verbrauchskoagul verst. op.	
Di.F.	m	2,3	38 TA, V.cava sup. in Coronarsinus	1d	NVK	2h	Waterston + Bialock-Taussig Anast.	Sepsis, Verbräuchskoag., Pneumonie	verst. an Sepsis
Dj.C.	m	2,7	38 PA, IVS, Coronarfisteln	1d	NVK	5h	Waterston Anast.Fistellig. fus.	Austauschtrans- Herzversagen	
Da.J.	m	3,7	? TGA, IVS	1d	NAK	3d	BAS	Flush, Diarrhoe Bradyppnoe	lebend
De.M.	m	2,3	35 TA, PS	10d	NVK	24h	Infundibulumresek.	----	verst. an Hirnblutung
De.C.	m	2,8	? Fallot, multiple Mißbildungen	17d	p.v.	25h	----	präop.verlegt	?
Du.V.	m	4,1	40 PA, IVS	2d	NAK z.v.	49h	Brock'sche Spr. aortopulm.Prothesen Shunt	Flush, Zittern, Obstipation	lebend
Eg.A.	w	2,1	37 PFC-Syndrom AV-Kanal	1d	NVK	8,5d	----	Erythem, Zittern	lebend

Pat.	Ge- schl.	Gew. kg	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf.- ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
En.K.	m	2,9	38	PA, IVS, Koronar- fisteln	1d	NVK	25d	Brock'sche Sprengung	Langzeitbehand- lung	lebend
En.M.	w	3,4	41	Alst	10d	p.v.	14h	Res.d.Stenose, Ductusligatur	----	intraop. Herz- Kreislaufvers.
En.T.	m	4,3	42	TA, PA, ASDII	1d	NAK	62h	Waterstonshunt	----	Herzversagen
Eu.S.	m	2,4	38	TA	$\frac{1}{2}$ d	NVK	51h	Coretex Shunt, Waterston Anast.	zittrig, Mus- kelhypertonie	lebend
Fi.T.	m	3,4	?	Aortenklappen- stenose, End. kardifibroela- stose	11d	z.v.	7d	Komissurotomie d.Aortenklappe	zittrig, Zuckungen	lebend
Fe.?	w	2,5	34	TGA, PFO	1d	NVK	1,5h	----	subdur. Hämatome	Kammerflimmern
Fr.D.	m	5,6	34	PA, IVS, ASDII	8 Mon.	p.v.	5,5h	Brock'sche Spr.	----	Nieren-u. Herz- kreislaufvers. post.op.
Fr.F.	m	3,5	40	Obstruktion d. Aorta asc., gen. Thrombosen	3d	NAK	10h	----	Krampfanfall	akutes Rechts- herzversagen
Fi.H.	m	3,6	40	TGA, VSD, subpulm. Stenose	1d	NVK	1h	BAS	----	lebend
Ga.?	m	3,4	40	HLH, MA, AA	1d	NAK	1,5h	inoperabel	Apnoe	PGE nach Diagno- se abgesetzt
Gr.S.	m	2,4	37	PA, VSD	1d	NAK	8,5h	----	Krämpfe, Extra- systolen	verst. an Hirn- blutung
Ga.?	w	3,2	42	?	1d	NVK	1,5h	----	Verbrauchskoag. blutung	verst. an Hirn- blutung
Ge.M.	m	3,2	38	Unterbr. Aortenb. Truncus art. com. PFO, VSD	3d	p.v.	24h	----	zittrig, schlaff	verst. an Sepsis
Ge.D.	m	3,5	41	PFC-Syndrom	3d	NVK	9	5h	----	----

Pat.	Gew. schl. kg	SSW Diagnose	Al- Inf- ter ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Gl.B.	m	3,5 40 hypoplast. Aortenbogen, VSD	3d NVK	15h	----	Hirnblutung	verst. an Nieren- versagen
Gl.M.	m	3,7 41 Aortenklappen- stenose, PFO, Endocardiofibro- elastose	2d NVK	40h	Komissurotomie ASD-Verschluß, Lig. des Ductus	Muskelhypo- tonie	lebend
Gi.D.	m	4,0 ? PA, IVS	1d NVK	30h	Brock'sche Spr.	----	lebend
Ha.?	m	2,1 ? PA, IVS, Coronar- fistein, PFO	1d NVK	34d	----	Verkalkungen d. Coronarien, Ödeme	postop. an Herz- vers. gestorben
He.K.	w	2,7 37 PA, SV, TA Vor- hofseptumaneu- rysmia	8d NAK	6h	Waterston Anast.	----	verst. an Sepsis
Ho.S.	m	2,6 38 PA mit Av-Kanal	1d NAK	35h	Blalock- Taussig Anast.	Hirnblutung	lebend
Hü.A.	m	2,9 41 PA, VSD	11d z.v.	16h	Waterston Anast.	Apnoe, Extra- syst.	lebend
Ho.P.	w	1,9 34 valv. PS	2d NVK	25h	Brock'sche Spr.	zittrig	lebend
Ho.?	m	3,6 40 HLH, Aortenklap- penatresie	3d p.v.	2h	inoperabel	PGE nach Diag- nose abgesetzt	lebend
Ho.B.	m	2,5 36 PA, VSD, tox. Megacolon	1d NVK	25h	Brock'sche Spr.	Sepsis	lebend
He.L.	w	3,3 ? PA, SV, TGA, MA	2d NVK	9h	Waterston Shunt	----	lebend
Ho.?	w	2,9 ? HLH, Aortenkl.- atresie	3d p.v.	2h	inoperabel	PGE ₁ nach Diagnose abgestellt	verst. an Hirn- blutung
Hu.S.	w	3,5 41 Asphyxie, Gerin- nungsstörungen	$\frac{1}{2}$ d NVK	2,5h	----	Hirnrödem	lebend
Ho.D.	w	3,3 40 PA, VSD, PFO	3d z.v.	92h	Waterston Shunt	postop. Zwerch- fellparese	lebend

Pat.	Ge- schl.	Gew. kg	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf.- ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Hu.C.	m	4,4	40	TGA	1d	NAK	9h	BAS	----	lebend
Ho.T.	m	2,0	24	Ebstein,Dysplast. pulmonalis,V.a. Chrom.anomalie	1d	NAK	18h	----	Erythem,Krampf- anfälle,Hirn- blutung	an Pneumonie verst.
He.M.	m	4,5	42	PA,IVS	$\frac{1}{2}$ d	NVK	10,5h	Kommissurotomie	----	lebend
Ih.A.	m	3,2	41	PA,IVS,Micro- cephalus	1d	NVK	64h	Brock'sche Spr.	zitterig,Krampf- anfälle	lebend
In.C.	m	3,7	38	PA,TGA,AV-Kanal	1d	NAK	21h	Blalock- Taussig Shunt	Apnoe	lebend
Jo.?	m	2,7	36	PA,TA,IVS	1d	NVK	52h	----	zitterig	intraop. Herz- Kreislaufversagen
Ku.S.	w	2,8	?	PA,VSD,Tris.13	1d	NVK	64h	OP abgelehnt	----	zunehmende Brady- kardie führte zum Tode
Ka.S.	w	6,2	38	PA,VSD,Koronar- fisteln	4 Mon.	2.v.	21h	Brock'sche Spr.	----	lebend
Kr.V.	m	2,6	37	PA,IVS,PFO	2d	NVK	17h	Waterston Shunt	zitterig	Tod durch Nieren- versagen
KI.?	m	2,2	33	Hirnbilutung	1d	NVK	6h	----	Verbrauchskoag.	Tod durch Sepsis, DIC
Ka.J.	m	3,7	41	prädukt.,AoIST VSD,Hypopl.,Aorta	5d	NVK	10h	Resektion d.S.- tenose, Bänder- lung d.art.pulm. Ductuslig.	Krämpfe	lebend
KI.G.	w	4,1	?	PA,VSD,Tris 21	1d	NVK	8h	Op-abgelehnt	----	Tod durch Herz- versagen
KI.?	w	2,5	35	PA,IVS	1d	NAK	13h	Brock'sche Spr.	Erythem	Tod intraop.durch zunehm.Hypotension

Pat.	Ge- schl.	Gew. kg	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf.- ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Ku.M.	w	2,7	37	PA, SV, TGA, Tris 21, Asphy- xie	$\frac{1}{2}$ d	NAK	2h	----	Tremor	Tod: Herz-Kreis- laufversagen
Kr.A.	w	3,7	40	Prädukt. AoIst, VSD	2d	NVK	21h	Resektion d. Stenose Ductusligatur	----	lebend
Kr.?	w	3,4	40	HLH	2d p.v.		2h	inoperabel	PGE nach Diagnose abgestellt	
Kr.T.	w	1,9	34	Unterbr. Aorten- bogen, VSD	8d p.v.		11h	----	Pneumonie, Ver- brauchslog., Anurie	kardiogener Schock, Nierenversagen
Ko.S.	m	3,8	40	PA, SV, sit. invers. atrialis	1d	NVK	36h	aortopulm. Prothesenshunt	Exanthem	lebend
Ku.H.	m	3,6	40	PA, IVS	1d	NAK	5,6d	Brock'sche Spr.	Apnoen	lebend
Ka.K.	w	3,1	38	PA, VSD	5 Mon.	z.v.	39h	Blalock- Taussig u. Waterston Shunt	Erythem	lebend
Kö.S.	m	3,4	42	Krit. PS	2d	z.v.	67h	Brock'sche Spr.	Bradykardie An- fälle	lebend
Le.?	m	3,2	40	Fallot, DORV, VSD	6d	z.v.	65h	Inzis. d. atret. Pulmonalklappe, Infundib.-resek- tion, Ductuslig.	zitterig	Todesursache un- bekannt
Li.M.	m	2,8	39	PA, IVS, TA, PFO	2d	NAK	77h	Brock'sche Spr.	----	lebend
Lä.H.	w	1,6	34	PA, SV, Dextrokardie, singul. aort. Truncus.	3d	z.v.	16d	----	rezidiv. Pneumo- nien Pleuraempyem	Tod durch cardial- pulmonale Insuff.
La.A.	w	3,2	39	PA, VSD	7d	z.v.	89h	Goretex Shunt	----	lebend
Le.K.	w	2,9	38	PS, TGA, SV	1d	NVK	2,5h	BAS	----	lebend

Pat.	Ge- schl.	Gew. kg	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf.- ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Lu.K.	w	3,7	34	Asphyxie, Feto- path., diabetica	1d	NVK	2h	----	rezidiv. Pneumo- nien, Sepsis	auswärts verst.
Ma.F.	w	3,4	40	Ebstein, PFO, Pulm. Klappen- dyspl.	1d	NVK	7h	----	Zittern	lebend
Mä.C.	m	2,5	35	PA, IVS, Myokard- sinusoid, hypo- pl., Infundib., u. Trikuspidalkl.	23d	z. v.	36h	Waterston Shunt	Apnoe, Zittern, Verbrauchskaog.	Tod durch Sepsis
Ma.?	m	3,4	40	Coronar fisteln	1d	NVK	20h	----	Krämpfe, DIC	Tod d. Hirnblutg.
Ma.A.	m	2,7	41	TGA, VSD	1d	NAK	2,5h	BAS	----	lebend
Ma.M.	m	4,5	40	Fallot, valvul. PS	1d	NAK	11,5h	Brock'sche Spr.	----	lebend
No.T.	m	2,4	37	PA, SV, TGA	$\frac{1}{2}$ d	NVK	25h	Goretex Shunt	Sepsis	lebend
Oe.I.	w	3,8	40	PA, IVS, Trikus- dipalddysplasie	$\frac{1}{2}$ d	z. v.	7d7h	Ausflustrakt- patch, Raffung d. Trikuspidalis	Erythem, Krämpfe	intraop. Herz- kreislaufversagen
Pa.S.	m	4,7	--	PA, SV, TGA, Dextrocardie	77d	z. v.	60h	Bialock- Tauschig Shunt re.	Diarrhoe, Tremor, Flush	verst. während Reoperation
Po.N.	w	2,6	--	TA, VSD	12d	p. v.	4h	Goretex Shunt, Ductuslig.	Apnoen	Todesurs., unbek.
P1.S.	w	3,4	40	PA, IVS, Myocard- sinusoide	1d	NAK	2,5h	Waterston Anast. Brock'sche Spr., Lig. d. Sinusoide	----	lebend
P1.C.	w	3,2	37	Truncus art. com. Trikuspidal- insuff., VSD	1d	NVK	18h	----	Sepsis, Ver- brauchskaog., Krämpfe	Tod an cerebraler Blutung
P1.B.	w	2,9	40	krit. valv. PS	17d	n. v.	4h	Brock'sche Spr.	----	lebend

Pat.	Gew. schl kg	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf- ort	Inf- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Rö.R.	m	3,7	38 PA, VSD	1d 2	NVK	71h	Blalock- Taussig Shunt	Thrombopenie, Anämie	verst. an Ver- brauchskoag. (auswärts)
Ra.J.	m	2,9	40 PA, ASDII, Trikus- pidalisdysplä- sie, hypopl. Myokard	1d NVK	5h	----	----	Extrasystolen	verst. an Hirnbrutung
Ra.A.	w	2,7	41 PA, IVS	1d NVK	2h		Waterston Anast. re	Flush	lebend
Re.S.	w	3,2	? Unterbr. Aorten- bogen, VSD, Hepatomegalie	10d a.v.	82h		Aortenanaosto- mose, Ductus- lig. VSD-Verschl.	Sepsis	lebend
Rü.N.	w	3,4	41 TGA, VSD	1d NAK	15h		Blalock- Taussig Shunt	Flush, Tremor	lebend
So.R.	m	3,7	40 TGA, unterbr. Aor- tenbogen, VSD, ASDII, hypopl. Aorta	8d p.v.	70h	----	----	Krampf anfälle	Hirnbrutung, Nierenversagen
St.A.	m	4,1	40 TGA, PFO	6d p.v.	3h		BAS	Apnoe, Flush	lebend
St.J.	m	3,5	? PA, SV, TGA, Dextrokardie	1d NAK	4d		Blalock- Taussig Shunt	Flush	lebend
Sch.H.	m	3,3	? hochgrad. Fallot	1d NVK	10h		Blalock- Taussig Shunt	----	lebend
Sch.B.	w	1,5	32 PA, IVS	9d p.v.	21h		Brock'sche Spr.	Apnoen, Krämpfe	Todesursache unbek.
Sch.E.	w	3,1	? PS, IVS	1d NVK	27h		Brock'sche Spr.	Zittern, Flush	postop. Herz- vers.
Sch.A.	m	3,7	41 Pa, VSD, Hypo- plasie d. Pulm. arterien	1d NVK	50h		Brock'sche Spr.	----	Todesursache unbek.

Pat.	Ge- schl.	Gew. kg	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf.- ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Sch.M.	m	2,9	42	PA, TA	1d	p.v.	28h	aorto-pulm. Prothesenshunt	Zittern	lebend
Sch.O.	m	3,3	?	PA, TA	6d	p.v.	16h	aorto-pulm. Prothesenshunt	----	Tod n. Kammer- flimmern
Sch.F.	m	3,4	40	PA, IVS	1d	z.v.	23d	Brock'sche Spr.	Enteritis, pneumonie	lebend
Sch.J.	m	3,7	40	PA, IVS	$\frac{1}{2}$ d	NVK	95h	Komissurotomie	Apnoe	lebend
Sch.M.	m	3,1	40	PA, IVS, Myo- kardsinusoide	1d	NAK	3d	Komissurotomie d.p.k, aorto-pulm. Proth.shunt	zitterig	lebend
Sch.F.	m	3,7	?	AOIst	3d	NVK	42h	End-zu-End Anast.d.Aorta	----	lebend
Sch.A.	w	3,2	?	HLH	3d	NAK	11h	Inoperabel	----	verstorben
Sch.K.	w	3,7	40	prädukt,AOIst AV-Kanal	8d	p.v.	2h	Resekt.d.Ste- nose, Ductus- lig.		Tod: Hirnblutung, Enzephalomalaxie
Sch.D.	m	2,9	40	PA, SV , ge- meins. Vorhof	2d	NAK	69h	----	Apnoe, zittern	verlegt
St.W.	m	2,1	36	hochgrad. Fallot	1d	NVK	6d 20h	Infundibulum- resektion Komissurotomie	Krämpfe, Extrasystolen	Todesursache unbekannt
Sa.S.	w	2,8	35	PA,TGA, SV,	1d	NAK	11d 4h	aortopulm.- Proth.shunt	Apnoen, Flush	verst. nach DIC
St.M.	m	2,8	?	PA, IVS	$\frac{1}{2}$ d	NVK	6h	Brock'sche Spr.	Apnoe	lebend
St.J.	m	4,2	41	PA, IVS	3d	NAK	15h	Ausflußtrakt- patch	Flush, Ödeme	postop.Herz- Kreislaufversagen
Se.D.	w	2,9	40	PA,VSD,TA	1d	p.v.	16h	aorto-pulm. Proth.shunt	----	Todesursache unbek.
Sp.A.	w	2,3	39	Valv. PS	17d	p.v.	24h	Komissurotomie,	----	lebend

Pat.	Ge- schl. kg	Gew.	SSW	Diagnose	Al- ter	Inf.- ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Se.M.	m	2,6	?	PA, IVS, Trikus- pidalstenose	1d NAK	21h		Waterston Anastomose	Krampfanfall	Tod: Kammer- flimmern
So.A.	w	3,3	38	HLH, Aortenklap- penatresie, Coarctation d. Aorta	2d NAK	2,5h		inoperabel	PGE nach Diagnose abgest.	
Tr.S.	w	3,1	?	TGA, IVS, sub- pulm. Stenose	3d p. v.	6h		BAS	----	lebend
Tu.T.	m	2,5	39	TGA	2d p. v.	7h		BAS	----	lebend
Tr.E.	m	1,2	36	PA, TGA, hypo- pl. Pulm.-arterie	2d NAK	7h		----	Zittern, Krämpfe	Todesursache unk.
Ti.?	w	2,5	39	Unterbr. Aorten- bogen, VSD	1d NVK	18h		----	Krampfanfall, Tremor	Tod durch Herzver- sagen u. Hirnblutg.
Tr.S.	m	3,4	41	HLH, Aortenklap- penatresie, hypo- pl. Ao. asc.	1d NAK	1,5h		inoperabel	PGE nach Diagnose abgestellt	
Tr.M.	m	3,3	40	HLH, Aortenklap- pen-u. Mitralis- atresie	15d p. v.	3h		inoperabel	PGE nach Diagnose abgestellt	
Tr.S.	m	3,0	40	Ivemark-Syndrom, TGA, Cor triatrium sit. inversus, PS, tot. AV-Kanal, Pulmonalvenen- obstruktion	1d NVK	41,5h		aortopulm. Proth. shunt	Pneumonie	Tod durch thera- pies. Kammer- flimmern u. pulm. Insuff.
Ul.C.	m	3,7	?	PA, TGA, VSD	3d NAK	45h		Brock'sche Spr.	----	lebend
Vo.A.	m	3,7	41	Krit. Aortenkl. stenose, PFO Endokardfibro- elastose	1d p. v.	16h		Komissurotomie d. Aortenklappe	----	postoperativ an Herzversagen verst.

Pat.	Ge- schl.	Gew. kg	SSW	Diagnose	AI- ter	Inf.- ort	Inf.- dauer	Operation	Bemerkungen	Verlauf
Vo.S.	m	2,4	39	PA, IVS, PFO	5d	p.v.	13h	Waterston Shunt	Oligurie	an Herzversagen verst.
Vu.B.	w	4,1	40	Fallot	2d	NVK	34h	Erweiterung des Ausflußtraktes	Apnoe	lebend
Wu.?	w	3,5	40	PA, DORV, PFO	1d	NVK	3h	----	----	Todesursache unbek.
Wi.A.	w	3,4	40	Unterbr. Aorten- bogen, VSD, ASD, Art. lusoria re.	18d	p.v.	18h	End zu End Anastomose	----	lebend
Wi.A.	m	3,0	?	AoIst, VSD, PA	5d	p.v.	17h	Resektion d. Stenose, Duct- tuslig., Bänder- lung d. art. pulm.	----	lebend
Wi.O.	w	3,8	42	PA, VSD, Dextro- cardie	1d	z.v.	25h	Goretax Shunt	Apnoe	im Alter von 8 Mon. auswärts verst
Wr.W.	m	2,0	40	PS, IVS	2d	NVK	29h	Brock'sche Spn.	----	lebend
We.T.	m	3,2	38	PFC-Syndrom, Trikuspidalinsuff.	1d	p.v.	3,5h	----	Sepsisverd.	lebend
Vö.S.	w	3,4	40	TGA	1,5 d	NAK	76h	BAS	Apnoe, Tremor	lebend
Yo.J.	m	3,3	?	PA, VSD, Dextro- cardie, Inter- atrialer Defekt	4d	NAK z.v.	5d	aortopulm. Proth. Shunt	Flush	lebend
Ze.M.	m	3,8	40	TGA	1d	NVK	2d	BAS	Flush	lebend

9. Literaturverzeichnis

- 1) ABE, K. , Y. SHIMADA , J. TAKEZAWA , N. OKA , U. YOSHIYA :
Long-term administration of prostaglandin E_1 .
Crit. care med. 10 , 155 (1982)
- 2) AVERY, G. B. :
Neonatology, pathophysiologie and management of the newborn
sec. ed., 920 , J. B. Lippincott Comp. Pennsylvania (1981)
- 3) BARTEL, J. :
Die medikamentöse Behandlung des Ductus arteriosus persis-
tens bei Früh- und Neugeborenen.
Kinderärztl. Praxis 46 , 644 (1978)
- 4) BERGSTRÖM, S. , J. SJÖVALL :
The isolation of prostaglandin
Acta chem. scand. 11 , 1086 (1957)
- 5) BERGSTRÖM, S. , H. DUNER , U. S. v. EULER , B. PERNOW , J. SJÖVALL:
Observations on the effects of infusion of prostaglandin E_1
in man.
Acta physiol. scand. 45 , 145 (1959)
- 6) BERGSTRÖM, S. , L. A. CARLSON , L. - G. EKELUND , L. ORÖ :
Cardiovascular and metabolic response of infusions of
prostaglandin E_1 and to simultaneous infusions of norad -
renalin and prostaglandin E_1 in man.
Acta physiol. scand. 64 , 332 (1965)
- 7) BERGSTRÖM, S. , L. A. CARLSON , J. R. WEEKS :
The prostaglandins: A family of biologically active lipids.
Pharmacological Reviews 20 , 1 (1968)
- 8) BURCKART, G. J. , P. F. WHITINGTON :
Effect of prostaglandin E_1 on the reserve bilirubin - bin-
ding capacity of albumin
J. Ped. 99 , 1003 (1981)
- 9) CAFFEY, J. :
Infantile cortical hyperostoses
J. Ped. 05 , 541 (1946)
- 10) CARLSON, L. A. , E. IRION , L. ORÖ :
Effect of infusion of prostaglandin E_1 on the aggregation
of blood platelets in man.
Life Sci. 07 , 85 (1968)

- 11) CARLSON, L.A. , L.-G.EKELUND , L.ÖRÖ :
Circulatory and respiratory effects of different doses
of prostaglandin E_1 in man.
Acta physiol. scand. 75 , 161 (1969)
- 12) CASSELS, D.E. :
The Heart and Circulation in the Newborn and Infant.
Grune u. Stratton, p.80 New York (1966)
- 13) CASSIN, S. , T.TYLER , R.WALLIS :
The effects of prostaglandin E_1 on fetal pulmonary vas-
cular resistance.
Proc. soc. Exp. Biol. Med. 148 , 584 (1975)
- 14) CLYMAN, R.I. , F.MAUROY , A.M.RUDOLPH , M.A.HYMAN :
Age dependent sensitivity of the lamb ductus arteriosus
to indomethacin and prostaglandins.
J. Ped. 96 , 94 (1980)
- 15) COCEANI, F. :
Prostaglandins and the central nervous system.
Arch. Int. Med. 133 , 119 (1974)
- 16) COCEANI, F. , P.M.OLLEY , E.BODACH :
Lamb ductus arteriosus. Effect of prostaglandin synthesis
inhibitors on the muscle tone and response to prostaglandin
 E_2 .
Prostaglandins , 9 , 299 (1975)
- 17) COCEANI, F. , P.M.OLLEY , E.BODACH :
Prostaglandins. A possible regulator of muscle tone in
the ductus arteriosus.
Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, Vol 1
ed. by B.Samuelson u. R.Paoletti,
Raven Press New York , 417 (1976)
- 18) COE, J.Y. , R.RADLEY-SMITH , M.YACOB :
Management of tricuspid atresia with orally administered
prostaglandin E_2 .
J. Ped. 100 , 496 (1982)
- 19) DEY, P.K. , W.FELDBERG , K.P.GUPTA , A.S.MILTON ,
S.WENDLANDT :
Further studies on the role of prostaglandin in fever
J. Physiol. 241 , 629 (1974)

- 20) DIETRICH, J.W. , J.M.GOODSON , L.G.RAISZ :
Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture .
Prostaglandins Vol 10 , No 2 , 231 (1975)
- 21) DRISCOLL, D.J. , J.D.KUGLER , M.R.NIHILL , D.G.McNAMARA :
The use of prostaglandin E_1 in critically ill infant with transposition of the great arteries .
J. Ped. 95 , 259 (1979)
- 22) Von EULER, U.S. :
Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher akzessorischer Geschlechtsdrüsen.
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 175, 78 (1934)
- 23) Von EULER, U.S. :
On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin)
J. Physiol. London 88 , 213 (1936)
- 24) FARIELLO, R. , P.M.OLLEY , F.COCEANI :
Neurological and electroencephalographic changes in newborns, treated with prostaglandins E_1 and E_2 .
Prostaglandins , Vol 13, No 5 , 901 (1977)
- 25) FELDBERG, W. , P.N.SAXENA :
Fever produced by prostaglandin E_1 .
J. Physiol. 217 , 547 (1971)
- 26) FRASER, I.S. , C.GRAY :
Electroencephalogram changes after prostaglandin.
Lancet 1 , 360 (1974)
- 27) FREED, M.D. , M.A.HEYMANN , A.B.LEWIS , S.C.ROEHL , R.C.KENSEY :
Prostaglandin E_1 in infants with ductus arteriosus dependent heart disease.
Circulation 64 , 899 (1981)
- 28) GITTENBERGER -DE GROOT, A.C. :
Persistent ductus arteriosus: most probably a primary congenital malformation.
Br. Heart J. 39 , 610 (1977)

- 29) GITTENBERGER -DE GROOT, A.C. , A.J. MOULAERT , E. HARINCK ,
A.E. BECKER :
Histopathology of the ductus arteriosus after prostaglan-
din E_1 administration in ductus dependent cardiac anomalies.
Br. Heart J. 40 , 215 (1978)
- 30) GITTENBERGER -DE GROOT, A.C. , K. SUTHERLAND , U. SAUER ,
M. KELLNER , J.G. SCHÖBER , K. BÜHLMAYER :
Normal and persistent ductus arteriosus influenced by
prostaglandin E_1 .
Herz 5 , 361 (1980)
- 31) GÖBEL, U. :
Veränderung der plasmatischen Gerinnung bei angeborenen
Herzfehlern.
in: Hämostase bei Herzfehlern und Angiopathien , S. 110
Verlag Müller und Steinicke München (1981)
- 32) GOLDBLATT, M.W. :
Properties of human seminal plasma .
J. Physiol. 84 , 208 (1935)
- 33) GRAHAM, T.P. , G.F. ATWOOD , R.J. BOUCEK :
Use of prostaglandin E_1 for emergency palliation of
symptomatic coarctation of the aorta.
Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 4, 97 (1978a)
- 34) GRAHAM, T.P. , G.F. ATWOOD , R.J. BOUCEK :
Pharmacological dilation of the ductus arteriosus with
prostaglandin E_1 in infants with congenital heart disease.
South. med. Journ. Vol 71 , No 10 , 1238 (1978)
- 35) HAWORTH, S.G. , L. REID :
Quantitative structural study of pulmonary circulation
in the newborn with pulmonary hypertension.
Thorax 32 , 129 (1977)
- 36) HAWORTH, S.G. , U. SAUER , K. BÜHLMAYER :
Effect of prostaglandin E_1 on pulmonary circulation in
pulmonary atresia . A quantitative morphometric study.
Br. Heart J. 43 , 306 (1980)

- 37) HAWORTH, S.G. , E.D. SILOVE :
Pulmonary arterial structure in pulmonary atresia after
prostaglandin E_2 administration.
Br. Heart J. 45 , 311 (1981)
- 38) HEYMANN, M.A. , A.M. RUDOLPH :
Ductus arteriosus dilatation by prostaglandin E_1 in in-
fants with pulmonary atresia.
Pediatrics 59 , 325 (1977)
- 39) HEYMANN, M.A. , W. BORMAN , A.M. RUDOLPH , V. WHITMAN :
Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E_1
in aortic arch abnormalities .
Circulation 59 , 169 (1979)
- 40) HEYMANN, M.A. , CLYMAN, R.I. :
Evaluation of Alprostadil (prostaglandin E_1) in the
management of congenital heart disease in infancy.
Pharmakotherapy Vol. 2 , No3, 148 (1982)
- 41) IOLSTER, N.J. :
Blood coagulation in children with cyanotic congenital
heart disease .
Acta paed. Scand. 59 , 551 (1970)
- 42) KARIM, S.M.M. , P.G. ADAIKAN , S.R. KOTTEGODA :
Prostaglandins and human respiratory tract smooth muscle:
Structure activity relationship .
Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research Vol.7
p.969 , ed. by B. Samuelson, P.W. Ramwell, R. Paoletti
Raven Press New York (1980)
- 43) KECK, E.W. :
Pädiatrische Kardiologie
Urban und Schwarzenberg , München-Wien-Baltimore (1980)
- 44) KELLNER, M :
Notfalltherapie mit Prostaglandin E_1 bei Neugeborenen
mit angeborenen Herzfehlern .
Inauguraldissertation, Humanmedizin , LMU-München (1982)
- 45) KLEIN, P.C. , L.G. RAISZ :
Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue
culture.
Endocrinology 86 , 1436 (1970)

- 46) KUGLER, J. , M. NIHILL , D. McNAMARA :
The association of infection and prostaglandin E_1 in infants with cyanotic congenital heart disease.
Abstr. pres. at the Southwest Ped. Card. Soc.
Savannah , Georgia (1978)
- 47) KURZROK, R. , C. L. LIEB :
Biochemical studies of human semen II . The action of semen on the human uterus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 28, 268 (1930)
- 48) LANG, P. , M. D. FREED , A. D. ROSENTHAL , A. R. CASTANEDA , A. S. NADAS :
The use of prostaglandin E_1 in an infant with interruption of the aortic arch.
J. Ped. 91 , 805 (1977)
- 49) LANG, P. , M. D. FREED , F. Z. BIERMANN , W. J. NORWOOD , A. S. NADAS :
The use of PGE_1 in infants with D-TGA and intact ventricular septum .
Am. J. of Card. 44 , 76 (1979)
- 50) LARROCHE , J. C. :
Intraventrikuläre Blutung, neue morphologische und epidemiologische Aspekte seit der Intensivpflege , in:
Klin. Management des kleinen Frühgeborenen, internat. Symp. Zürich , S. 165
G. Thieme Verlag Stuttgart-New York (1982)
- 51) LEWIS, A. B. , P. EYRE :
Some cardiovascular and respiratory effects of prostaglandins E_1 , E_2 and F_2 in the calf.
Prostaglandins 2 , 55 (1972)
- 52) LEWIS, A. B. , M. TAKAHASHI , P. R. LURIE :
Administration of prostaglandin E_1 in neonates with critical congenital cardiac defects .
J. Ped. 93 , 481 (1978)
- 53) LEWIS, A. B. , P. R. LURIE :
Prolonged prostaglandin E_1 infusion in an infant with cyanotic congenital heart disease .
Pediatrics 61 , 534 (1978a)

- 54) LEWIS, A.B. , M.D.FREED , M.A.HEYMANN , S.I.ROEHL ,
R.C.KENSEY :
Side effects of therapy with prostaglandin E_1 in infants
with critical congenital heart disease .
Circulation 64 , 893 , 893 (1981)
- 55) LINDLEY, L.A. , M.A.ENGLE :
Prostaglandin treatment of newborns with ductal-depen-
dent congenital heart disease .
Ped. Annuals 10 , 4 (1981)
- 56) LYNEHAM, R.C. , J.G.McLEOD , I.D.SMITH , P.A.COW ,
R.P.SHEARMAN , A.R.KORDA :
Convulsions and electroencephalogram abnormalities after
intraamniotic prostaglandin $F_{2\alpha}$.
Lancet 2 , 1003 (1973)
- 57) MAESEN, Y. , G.BOSI , M.STIJNS , A.VLIERS :
Prostaglandin E_1 in the treatment of neonatal heart dis-
orders involving the arterial canal.
Arch. Mal. Coer 74 , 579 (1981)
- 58) MAXWELL, G.M. :
The effect of prostaglandin E_1 upon the general and coro-
nary haemodynamics and metabolism of the intact dog.
Brit. J. Pharmacol. 31 , 162 (1967)
- 59) MITTENECKER , E. :
Planung und statistische Auswertung von Experimenten .
5. Auflage 1964 , Verlag Franz Deutig , Wien
- 60) MOCELLIN, R. , U.SAUER , G.SCHUMACHER , M.KELLNER ,
J.G.SCHÖBER :
Effect of prostaglandin E_1 on the hemodynamics in new-
born infants with pulmonary atresia .
Z. Kardiol. 67 , 572 (1978)
- 61) NEUTZE, J.M. , M.B.STARLING , R.B.ELLIOT , B.G.BARROTT -
BOYES :
Palliation of cyanotic congenital heart disease in in-
fancy with E-type prostaglandins.
Circulation 55 , 238 (1977)

- 62) OCCHIPINTI, M. :
Prostaglandins and gastrointestinal function .
Adv. in Ped. 25 , 205 (1978)
- 63) OLLEY, P.M. , F.COCEANI , E.BODACH :
E-type prostaglandins . A new emergency therapy for
certain cyanotic congenital heart malformations.
Circulation 53 , 728 (1976)
- 64) OLLEY, P.M. , J.HEATON , F.COCEANI :
Circulatory effects of a continuous infusion of E-type
prostaglandins in the newborn lamb .
Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research Vol.4
p. 239 , Raven Press , New York (1978)
- 65) OLLEY, P.M. , F.COCEANI , R.D. ROWE :
Role of prostaglandin E_1 and E_2 in the management of
neonatal heart disease.
Adv. in Prostaglandin and Thromboxane Research Vol.4
p.345 , Raven Press , New York (1978a)
- 66) OLLEY, P.M. , F.COCEANI :
The prostaglandins
Am.J.Dis. Child 134 , 688 (1980)
- 67) PITLICK, P. , J.W.FRENCH , A.MAZE , CH.B.KEITH , J.KIMBLE,
R.L.ARIAGNO , B.A.REITZ :
Long - term low-dose Prostaglandin E_1 administration .
J. Ped. 96 , 318 (1980)
- 68) RADFORD, D.J. , K.R.BLOOM , F.COCEANI , R.FARIELLO ,
P.M.OLLEY :
Prostaglandin E_1 for interrupted aortic arch in the
neonate .
Lancet 2 , 95 (1976)
- 69) RASHKIND, W.J. , W.W.MILLER :
Creation of an atrial septal defect without thoracotomy:
a palliative approach to complete transposition of the
great arteries .
JAMA 196 , 992 (1966)
- 70) RUDOLPH, A.M. , M.A.HEYMAN :
Medical treatment of the ductus arteriosus.
Hospital Practice Vol.12 , 57 (1977)

- 71) SAMUELSON , B :
Biosynthesis of prostaglandins .
Fed. Proc. 31 , 1442 (1972)
- 72) SCHLEMAN, M.M. , A. CASTA , C. MONGHOLSMAI , I.F.S. BLACK :
Prostaglandin E_1 in the neonate with heart disease .
Adv. in Prostaglandin and Thromboxane Research Vol. 7
p. 879 , Raven Press , New York (1980)
- 73) SCHMALTZ, A.A. , P. SIEGLER , R. NOLTE , J. APITZ :
Neurologische Komplikationen bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern .
Mschr. Kinderheilk. 128 , 606 (1980)
- 74) SCHÖBER , J.G. :
Risikoneugeborene : Atmung , Kreislauf und ihre pharmakologische Beeinflussung .
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1975)
- 75) SCHÖBER, J.G. , H.P. LORENZ :
Verbesserung der arteriellen O_2 Sättigung bei zyanotischen Neugeborenen mit Prostaglandin E_1 .
Herz 1 , 198 (1976)
- 76) SCHÖBER, J.G. , R. MOCELLIN , K. BÜHLMAYER :
Persistierender "fetalen Kreislauf" beim reifen Neugeborenen .
Mschr. Kinderheilk. 124 , 430 (1976a)
- 77) SCHÖBER, J.G. , M. KELLNER , I. CHRISTIAN :
Prostaglandin E_1 : Wirkung auf Blutgase bei zyanotischen Neugeborenen .
Klin. Päd. 189 , 365 (1977)
- 78) SCHÖBER, J.G. , M. KELLNER :
Notfalltherapie mit Prostaglandin E_1 : Bericht über die Erfahrung mit 35 Neugeborenen .
Pädiatr. Intensivmedizin II , Hrsg. P. LENBURG , S. 142
Thieme Verlag Stuttgart (1981)

- 79) SCHUMACHER, G. , R. MOCELLIN , J. G. SCHÖBER , M. KELLNER
K. BÜHLMAYER :
Hämodynamische und angiokardiographische Befunde bei
Neugeborenen mit zyanotischen Herzfehlern und vermin-
deter Lungendurchblutung unter der Therapie mit Pros-
taglandin E_1 .
Klin. Päd. 190 , 465 (1978)
- 80) SILOVE, E. D. , J. Y. COE , M. F. SHIN , J. D. BRUNT , A. J. F.
PAGE , S. P. SINGH , M. D. MITCHELL :
Oral prostaglandin E_2 in ductus dependent pulmonary
circulation .
Circulation 63 , 682 (1981)
- 81) SONE, K. , M. TASHIRO , T. FUJINAGA , T. TOMOMASA , K. TOKU-
YANA , T. KUROUME :
Long-term low-dose prostaglandin E_1 administration .
J. Ped. 97 , 866 (1980)
- 82) STARLING, M. B. , J. M. NEUTZE , R. L. ELLIOT , R. B. ELLIOT :
Studies on the effects of prostaglandins E_1, E_2, A_1, A_2
on the ductus arteriosus of swine in vivo , using
cineangiography .
Prostaglandins : 12 , 355 (1976)
- 83) THIES, W. R. , R. LIERSCH , O. RICHTER , H. MEYER , U. GÖBEL:
Der Einfluß der Plasmaverdünnung auf Gerinnungstests bei
hohem Hämatokrit .
Hämostase bei Herzfehlern und Angiopathien , S. 110
Verlag Müller u. Steinicke , München (1981)
- 84) TOMOMASA, T. , K. SONE , M. TASHIRO , T. FUJINAGA , K. TO-
KUYAURA , H. TEHENDI :
Side effects during long-term PGE_1 administration.
Shinzo (Herz) Vol. 13 , No 3 (1981)
- 85) UEDA, K. , A. SAITO , H. NAKANO , M. AOSHIMA , M. YUKOTA ,
R. MURAOKA , T. IWAYA :
Cortical hyperostosis following long-term administra-
tion of prostaglandin E_1 in infants with cyanotic con-
genital heart disease .
J. Ped. 97 , 834 (1980)

- 86) VEALE, W.L. , K.E.COOPER , Q.J.PITTMAN :
Prostaglandin action on central thermoregulation and
fever: ontogenetic aspects.
Adv. in Prostaglandin and Thromboxane Research, Vol. 4
p.199 , Raven Press , New York (1978)
- 87) VOLPE , J.J. :
Neonatal intracranial hemorrhage .
Clin. Perinatol . 4(1) , 77 (1977)
- 88) VOLPE , J.J. :
Intracranial hemorrhage in the newborn. Current under-
standing and dilemmas.
Neurology 29 , 632 (1979)
- 89) WENDT, R.L. , T.BAUM :
Aerosol administration of prostaglandin E_1 and E_2 and
isoproterenol : studies on the cardiovascular system.
Europ. J. Pharmacol. 17 , 141 (1972)
- 90) WILLE, L. , M.OBLADEN :
Neugeborenen Intensivpflege
Springer Verlag , Berlin-Heidelberg-NewYork (1979)

10. Lebenslauf

Name : Angela Elise Christine Olze , geb.Popp
geboren : 20.10.1958 in Hof / Saale
Eltern : Heinz Popp
Rechtsanwalt
Dr.iur Inge Popp
Wirtschaftsprüfer
Staatsangeh. : deutsch
Familienstand : verheiratet , zwei Kinder
Wohnort : München

Schulbildung

1965 - 1968	Volksschule Hof/Saale
1968 - 1969	Volksschule Ottobrunn bei München
1969 - 1978	Naturwiss.-Neusprachl. Gymnasium Ottobrunn
1978	dort Abitur

Berufsausbildung

Wintersem. 1978	Studium der Humanmedizin a.d. Rheinisch-Westfäl. Techn. Hochschule Aachen
ab SS 1979	Studium der Humanmedizin a.d. Ludwig-Maximilians-Universität München
Krankenpflegeprakt. :	Städt. Krankenhaus München-Neuperlach Chirurg. Abtlg.
Famulaturen :	LVA München Neuperlach KH-Neuperlach : Innere Abtlg. Gynäkolog. Abtlg. Dt. Herzzentrum München, Kinderintensiv- station

Forts. Berufsausbildung

Prüfungen

August	1980	:	Ärztliche Vorprüfung
August	1981	:	1. Staatsexamen
August	1983	:	2. Staatsexamen
Oktober	1984	:	3. Staatsexamen, schriftl. Teil
November	1984	:	3. Staatsexamen, mündl. Teil
26. Nov.	1984	:	Approbation als Arzt

Seit Juni 85 Assistenzärztin im Kinderkrankenhaus an der
Lachnerstraße in München.

